

Bestimmung der Fruchtwassermenge - Vergleich der Volumetrie aus
fetaler Sonographie und Magnetresonanztomographie und Korrelation
zu Diffusionsparametern der fetalen Niere

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae
(Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Elena Moschos
geboren am 11.12.1988 in Moskau

Gutachter:

1. Gutachter Prof. Dr. med. habil. Hans -Joachim Mentzel, Jena
2. Gutachter Prof. Dr. med. Uwe Schneider, Jena
3. Gutachter Prof. Dr. med. habil. Joachim Böttcher, Gera

Tag der öffentlichen Verteidigung: 09.01.2017

1 Abkürzungsverzeichnis

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ADH	Antidiuretisches Hormon
a. e.	am ehesten
AFI	Amniotic Fluid Index
AFV	Amniotic Fluid Volume
a. p.	Anterior - posterior
ASD	Atriumseptumdefekt
b – Wert	Wert in der Diffusionsgewichteten Bildgebung
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CAKUT	Congenital anomalies of the kidney and urinary tract
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratzentimeter
d. h.	das heißt
2- DP	2 – Diameter Pocket
DWI	Diffusion – weighted Imaging
EKG – Elektroden	Elektrokardiogramm – Elektroden
EPI	Echo – planar Imaging
FDA	Food and Drug Administration
FOV	Field of view
FrWMw	Fruchtwasservolumenmittelwert
g	Gramm
GFR	Glomerulare Filtrationsrate
GI – Tract	Gastrointestinaltrakt
HASTE	Half - Fourier acquisition single - shot turbo spin – echo
IUGR	Intrauterine Wachstumsretardierung
l	Liter
li.	links
LVP	Largest vertical pocket
MCKD	Medullary cystic kidney disease
mg	Milligramm

ml	Milliliter
ml / h	Milliliter pro Stunde
ml / Kg / Std	Milliliter pro Kilogramm pro Stunde
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
MR -	magnetresonanztomographisch
ms	Millisekunde
MW	Mittelwert
MTRA	Medizinisch – technische/r Radiologie – Assistentin / Assistent
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem
NSAIDs	Non – steroidal anti – inflammatory drugs
OGGT	Oraler Glukosetoleranztest
o. g.	oben genannte
pH	potentia Hydrogenii
re.	rechts
RF – Felder	Radiofrequenz – Felder
ROI	Region of interest
s	Sekunde
s/mm ²	Sekunde pro Quadratmillimeter
SAR	Specific Absorption Rate
SDP	Single deepest Pocket
SLP	Single largest Pocket
SSW	Schwangerschaftswoche
Std.	Stunde
s. u	siehe unten
TE	Time of Echo
TR	Time of Repetition
TORCH – Serologie	Serologie für Toxoplasmose, Röteln, Cytomegalie, Herpes simplex
TRUFI	True fast imaging with steady – state free precession
US	Ultraschall
usw.	und so weiter
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
ZNS	Zentrales Nervensystem

2 Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	3
2	Inhaltsverzeichnis.....	5
3	Zusammenfassung.....	7
4	Einleitung.....	9
	4.1. Rolle des Fruchtwassers.....	11
	4.2 Ursachen von Poly- und Oligohydramnion.....	13
	4.3 Diagnostik von Poly- und Oligohydramion.....	15
	4.3.1. Verdünnungsverfahren.....	15
	4.3.2. Sonographische Bestimmung.....	16
	4.3.2.1 Two - Diameter Pocket.....	17
	4.3.2.2 Zwei x Eins Pocket Technik.....	18
	4.3.2.3 Single Deepest Pocket (SDP)/Single Largest Pocket (SLP)/ Largest Vertikal Pocket (LVP).....	18
	4.3.2.4 Amniotic Fluid Index (AFI).....	19
	4.3.3 MR - Fruchtwasservolumetrie.....	21
	4.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung.....	22
5.	Ziele der Arbeit.....	24
6.	Methodik.....	25
	6.1. Untersuchungszeitraum und Studienkollektiv.....	25
	6.2 Studiendurchführung.....	28
	6.2.1 MRT - Protokoll.....	28
	6.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung.....	29
	6.2.3 Fruchtwassermarkierung in einem MR - Datensatz.....	31
	6.2.4 Fetale Sonographie.....	32

6.3 Statistische Auswertung.....	33
7. Ergebnisse.....	35
7.1 Ergebnisse der prospektiven Patientengruppe.....	35
7.2 Ergebnisse der Gesamtgruppe.....	38
7.2.1 Fruchtwasservolumenmessungen.....	38
7.2.2 Volumen und Diffusionsparameter der fetalen Nieren.....	40
7.2.3 Nierenparenchyndicke und Weite des NBKS der fetalen Nieren....	54
7.2.4 Multifaktorielle Varianzanalyse.....	56
8. Diskussion.....	58
8.1 Beurteilung der Fruchtwasservolumenmessungen.....	58
8.2 Beurteilung der Nierenbildung	60
8.3 Methode der MR - Fruchtwasservolumenmessung.....	67
9. Schlussfolgerungen.....	70
10. Literaturverzeichnis.....	72
11. Anhang.....	85
Abbildungsverzeichnis.....	85
Tabellenverzeichnis.....	87
Danksagung.....	88
Ehrenwörtliche Erklärung.....	89

3 Zusammenfassung

Das Fruchtwasser spielt eine wichtige Rolle während der Schwangerschaft. Die Bestimmung der Fruchtwassermenge liefert wichtige Informationen bezüglich des Gesundheitszustands des Feten, gestattet Aussagen zum Schwangerschaftsverlauf und wird daher als ein unabdingbarer Bestandteil in der pränatalen Diagnostik betrachtet. Pathologische Abweichungen der Fruchtwassermenge zählen zu den sonographisch diagnostizierbaren Auffälligkeiten während der Schwangerschaft. Sonographisch wird der Amniotic Fluid Index (AFI) zur Abschätzung der Fruchtwassermenge bestimmt. Kongenitale Anomalien der Nieren und ableitenden Harnwege (CAKUT) können Einfluss auf die Fruchtwassermenge haben. Für eine genaue Beurteilung bei Nierenanomalien wird die fetale MRT additiv zur fetalen Sonographie eingesetzt. Diese Methode gestattet neben der Volumetrie der fetalen Nieren und der quantitativen Bestimmung der Diffusivität im Nierenparenchym über den Apparent Diffusion Coefficient (ADC) auch eine Analyse der Fruchtwassermenge. In dieser Studie wurde ein Vergleich zwischen sonographischer und MR - tomographischer Fruchtwasservolumetrie durchgeführt und die Rolle der diffusionsgewichteten Bildgebung zur Beurteilung der fetalen Nieren in Beziehung zur Fruchtwassermenge untersucht.

In der aktuellen Studie besteht in der prospektiven Patientengruppe eine signifikante positive Korrelation zwischen der sonographisch und MR - tomographisch bestimmten Fruchtwassermenge mit einem Pearson - Korrelationskoeffizient von 0,69 ($p = 0,03$). Die MR – tomographisch erhobenen Volumina in den beiden Untersuchungsebenen stimmen sehr gut untereinander überein, was für eine sehr gute Reproduzierbarkeit der Auswertung spricht. Die MR – Fruchtwasservolumetrie weist im Vergleich zur sonographischen Methode der Fruchtwassermengenbestimmung einen deutlich höheren logistischen Aufwand, höheren Zeitaufwand für die Messung und die nachfolgende Analyse auf. Deswegen kann die MR - Analyse trotz ihrer methodisch bedingt exzellent hohen Präzision nicht für eine alleinige Fruchtwassermengenbestimmung im klinischen Alltag empfohlen werden. Sinnvoll kann eine fetale MRT beim Poly- bzw. Oligohydramnion sein, um die Ursache abzuklären und eine Aussage zur Prognose zu tätigen sowie ergänzend das sonografisch bestimmte Fruchtwasservolumen zu bestätigen.

Zwischen der MR - tomographisch gemessenen Fruchtwassermenge und der Diffusivität (ADC) der fetalen Niere besteht keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$). Bei Feten mit CAKUT

existiert ein negativer Trend zwischen ADC und der Fruchtwassermenge, der möglicherweise aufgrund der kleinen Studiengruppengröße nicht signifikant ist. Sowohl das fetale Nierenvolumen, als auch die Diffusivität der fetalen Niere korrelieren negativ signifikant mit dem Gestationsalter der Feten ($p < 0,01$). Der ADC im Nierenparenchym bei Feten mit Nierenpathologie ist signifikant höher ($p < 0,05$) als bei Feten mit gesunden Nieren. Die Beurteilung der Diffusivität im Nierenparenchym bei einem b – Wert von 700 s/mm^2 weist eine Diskriminationsfähigkeit zwischen Feten mit CAKUT und Nicht - CAKUT auf und kann somit als ein gestationsalterabhängiger Surrogatmarker der fetalen Nierenfunktion dienen. Die fetale MR – Tomographie kann grundsätzlich als Zusatzuntersuchung bei Feten mit CAKUT empfohlen werden, da sie eine Beziehung zwischen Nierenfunktionsparametern, Nierenvolumen, Reifealter und Fruchtwassermenge herstellen kann. Inwiefern eine Aussage zur postnatalen Funktion möglich ist, muss durch Folgestudien an nierengesunden Feten und an Feten mit CAKUT bei größerem Stichprobenumfang nachgewiesen werden.

4 Einleitung

Das Fruchtwasser spielt eine wichtige Rolle für die Gesundheit des Feten während der Schwangerschaft. Abweichungen der Fruchtwassermenge können globale Auswirkungen sowohl auf die Mutter als auch auf den Feten haben und werden seit langem als Risikofaktor für eine erhöhte perinatale Morbilität und Mortalität angesehen (Chamberlain et al. 1984, Brace und Wolf 1989, Chhabra et al. 2007, Magann et al. 2007).

Die perinatale Mortalität wird definiert durch die "Anzahl von Totgeburten und Todesfällen in der ersten Lebenswoche in einer prozentualen Basis von 1000 Lebendgeborenen" (WHO). Sie ist ein wichtiger Indikator der Geburtshilfe prä-, intra- und postpartum. In Deutschland umfasst die perinatale Mortalität 5 - 6 Todesfälle pro 1000 Geburten insgesamt (von Fournier 2007). Es gibt verschiedene Faktoren, die diese Anzahl beeinflussen können. Einer dieser Faktoren ist die Überwachung der Schwangerschaft mit Beurteilung des Fruchtwassers. Es ist ein wichtiger Indikator des Schwangerschaftsausganges (Moore 2011).

Einer der Haupteinflussfaktoren auf die Fruchtwassermenge ist das dynamische Gleichgewicht zwischen der Urinproduktion des Feten und das Schlucken von Amnionflüssigkeit. Der normale Fetus kann bis zu 50 % der gesamten Fruchtwassermenge pro Tag schlucken und über den Urin wieder ausscheiden. Ein Polyhydramnion kann neben einer Reihe anderer Ursachen auf einen Diabetes mellitus seitens der Mutter bzw. auf eine Ösophagusatresie oder auf eine Zwerchfellhernie des Feten hindeuten (Tabelle 1, Kapitel 4.2). Oligohydramnion kann verschiedene Symptome wie die Dezeleration der fetalen Herzrate, die intrauterine Wachstumsretardierung, die fetale intrapartale Asphyxie und den perinatale Tod mitverursachen. Unter anderem wirken die fetale Anomalien des Harntraktes (Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract – CAKUT) auf die Fruchtwassermenge aus und können zum Oligohydramnion führen.

Die pränatale Sonographie gilt als das primäre Screening - Verfahren zum Nachweis von Anomalien oder von Fehlbildungen des Urogenitaltraktes. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um die Menge der Amnionflüssigkeit während der Schwangerschaft abzuschätzen. Die am weitesten verbreitete Methode ist die sonographische Bestimmung der Fruchtwassermenge als Teil eines biophysikalischen Profils in der pränatalen fetalen Diagnostik. Derzeit gibt es mehrere Ultraschallparameter, die für die Bestimmung der Fruchtwassermenge verwendet werden

können: 2 - Diameter Pocket - Methode, 2 x 1 Pocket Technik, Single Deepest Pocket - Methode (SDP) / Single Largest Pocket - Technik (SLP) / Largest Vertikal Pocket - Methode (LVP) und Amniotic Fluid Index (AFI) (Magann et al. 2000, Moore 2011). Während der letzten 30 Jahre wurden viele Methoden der sonographischen Bestimmung der Fruchtwassermenge evaluiert. Jede Methode zeigte dabei einen unterschiedlichen Trend der Fruchtwasservolumenänderung während der Schwangerschaft (Magann et al. 2000).

Ein möglicher Grund für diese Heterogenität ist, dass die sonographischen Messungen das tatsächliche Fruchtwasservolumen nicht exakt genug bestimmen können. Die Messgenauigkeit kann aufgrund von verschiedenen Faktoren, wie z. B. einer maternalen Adipositas, fetaler kombinierter Missbildungssyndrome oder wegen eines Oligo- oder Anhydramnions beeinträchtigt werden (Bahado-Singh und Goncalves 2013).

Deshalb postulieren die meisten Untersucher, dass eine genauere Beurteilung der Nierenstruktur des Feten mithilfe der MRT durchgeführt werden kann (Witzani et al. 2006, Abdelazim und Belal 2013). Bislang liegen insbesondere Studien zur fetalen MR - Lungenvolumetrie vor (Hagelstein et al. 2014, Berger-Kulemann et al. 2015).

Die fetale Magnetresonanztomographie wurde bereits im Jahre 1983 beschrieben (Smith et al. 1983). Die ersten Empfehlungen zum Einsatz fetaler MR - Untersuchungen wurden allerdings erst 1995 vom American College of Obstetricians and Gynecologists formuliert und im Jahr 2004 aktualisiert (Practice 2004). Die Hauptindikation für die fetale MRT in den Empfehlungen von 1995 waren die ungünstigen bzw. unzureichenden Bedingungen der Ultraschalluntersuchung. Seitdem wurde die Liste der Indikationen für die fetale MRT deutlich erweitert und kann prinzipiell in zwei Kategorien aufgeteilt werden, nämlich in mütterliche und in fetale Indikationen. Die Liste umfasst unter anderem auch die Untersuchung von Schwangerschaften mit Oligo- und Polyhydramnion als mögliche Indikation für die fetale MRT (Prayer und Brugger 2005).

Mittels MRT kann eine Volumetrie des Fruchtwassers, der Plazenta und der fetalen Organe durchgeführt werden (Zaretsky et al. 2004, Duncan 2011). Die MR – Volumetrie wird wenig von äußeren Parametern wie z. B. von der Adipositas der Mutter beeinflusst. Bislang gibt es noch keine Studien, die einen Vergleich in der Genauigkeit der Bestimmung des Fruchtwasservolumens mittels Sonographie und MR - Tomografie untersucht haben. Deswegen wurde als erstes Ziel in dieser Studie festgelegt, eine Korrelation zwischen der im Ultraschall

gemessenen Fruchtwassermenge (AFI) und der durch die MRT gemessenen Fruchtwassermenge zu erstellen.

Es gibt eine Vielzahl von Sequenztechniken, die in der fetalen MRT in Abhängigkeit von der Fragestellung eingesetzt werden. Die fetale MRT wird in der Regel nach der 19. Schwangerschaftswoche durchgeführt (Bahado-Singh und Goncalves 2013), da aufgrund der geringen Größe der Feten die MRT zuvor nur unzureichend diagnostisch aussagekräftig ist. Die diffusionsgewichtete Sequenz (DWI) in der MRT kann eingesetzt werden, um die fetalen Nieren zu darstellen. Aufgrund der dicht gepackten Glomeruli innerhalb des fetalen Nierenparenchyms (Glomerula - Dichte) wird je nach Reifegrad des Feten die Diffusivität innerhalb des Parenchyms eingeschränkt, was mit Hilfe der DWI detektiert werden kann (Carbone et al. 2007). Die DWI ist derzeit in der Neuroradiologie Bestandteil der Akut- und Verlaufsdagnostik bei Patienten mit akutem Schlaganfall, um das Ausmaß der Hirnschädigung zu bestimmen (Baldoli et al. 2002, Buckley et al. 2003). Diese MR - Technik basiert auf dem Nachweis der molekularen Diffusion in biologischen Geweben mit Hilfe von geeigneten Diffusionstechniken. Mit Hilfe der DWI kann der Diffusionskoeffizient (Apparent Diffusion Coefficient - ADC) ermittelt werden - ein quantitativer Parameter, der die Effekte der kapillaren Perfusion und der Diffusion von Wasser im extrazellulären extravasalen Raum miteinander verbindet (Chaumoitre et al. 2007). In den letzten Jahren wurden einige Studien publiziert, bei denen die Möglichkeit der Verwendung des ADC als ein Surrogatmarker für die fetale Nierenfunktion untersucht wurde (Müller et al. 1994, Hörmann et al. 2006, Witzani et al. 2006, Savelli et al. 2007, Cecchelli et al. 2015). Deshalb wurde in dieser Studie analysiert, ob eine Korrelation des ADC - Wertes als Nierenfunktionsparameter mit der MR - tomografisch bestimmten Fruchtwassermenge vorliegt.

4.1 Die Rolle des Fruchtwassers

Das Fruchtwasser ist eine transparente Flüssigkeit, die während der Schwangerschaft in der Fruchthöhle um den Fetus vorhanden ist. Die Amnionflüssigkeit wird mittels Sekretion durch die Amnionzellen, mittels Transsudation aus der mütterlichen Blutzirkulation, aus fetalem Urin in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft und aus der alveolären Flüssigkeit gebildet (Padubidri und Anand 2006).

Die Menge an Amnionflüssigkeit unterliegt einem dynamischen Prozess, der durch das Gleichgewicht zwischen Produktion und Elimination bestimmt wird. Während der Schwangerschaft tragen verschiedene Faktoren zur Produktion des Fruchtwassers bei. Im ersten Trimenon kommt die Amnionflüssigkeit hauptsächlich aus dem mütterlichen Plasma und der Austauschprozess findet alle zwei bis drei Stunden statt (Mundt und Shanahan 2010). Im zweiten Trimenon spielt der Austausch zwischen dem Fetus und der Plazenta eine große Rolle. Im letzten Trimenon trägt die Urinausscheidung des Feten zur Menge der Amnionflüssigkeit bei. Die Zirkulation des Urins im Feten beträgt 10 ml/h in der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) und erhöht sich auf bis zu 30 ml/h in der 39. SSW (Padubidri und Anand 2006). Der Fetus sezerniert vor der Geburt ca. 600 bis 1200 ml/h und schluckt ca. 500 bis 1000 ml/h. Das übrige Volumen verbleibt in der Amnionflüssigkeit (Brace 1997).

Das Volumen der Amnionflüssigkeit (Amniotic Fluid Volume – AFV) ist der quantitative Parameter der Fruchtwassermenge und seine Bestimmung ist ein wesentlicher Bestandteil jeder Vorsorgeuntersuchung (Preboth 2000). Am häufigsten wird das AFV mit der Ultraschalldiagnostik bestimmt. Es gibt grundsätzlich drei Basis - Ultraschalluntersuchungen in der Schwangerschaft. Die erste Untersuchung findet zwischen der 8. und 12. SSW, die zweite zwischen 18. bis 22. SSW und die dritte zwischen 28. bis 32. SSW statt. Die Menge des Fruchtwasservolumens verändert sich während des Schwangerschaftsverlaufs. Die Menge nimmt vom ersten Trimester bis zur 31. – 33. SSW zu; im weiteren Schwangerschaftsverlauf nimmt die Fruchtwassermenge bis zur Geburt ab (Brace und Wolf, 1989; Abb. 1).

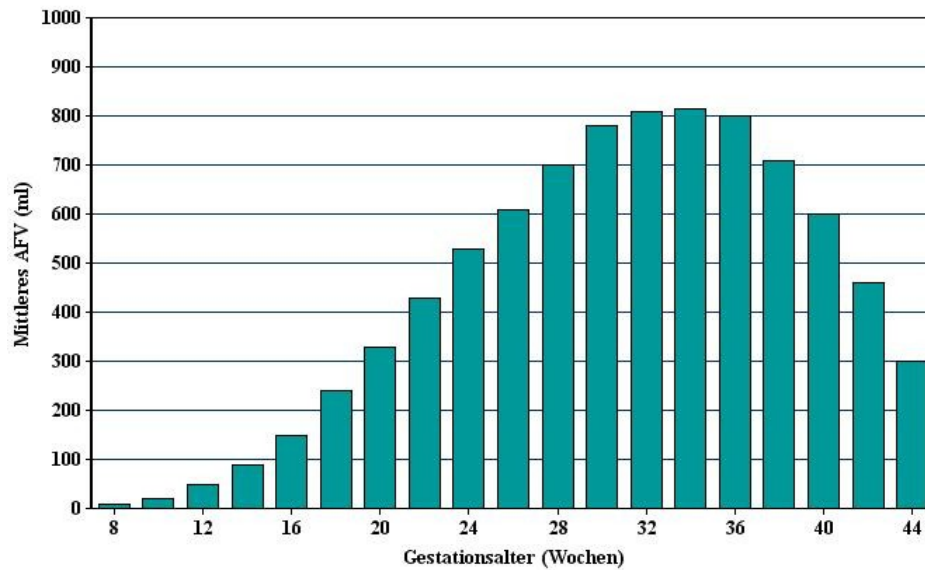


Abb. 1: Mittleres Fruchtwasservolumen während der Schwangerschaft (modifiziert nach Brace und Wolf, 1989).
Legende: AFV: Amniotic Fluid Volume.

Die Grafik in Abbildung 1 zeigt, dass das AFV in der normalen Schwangerschaft deutlich schwankt. Besonders hoch ist das AFV in der 30. bis zur 34. SSW. Das Maximum wird ungefähr in der 33. SSW erreicht, in der der Median bei ungefähr 810 ml liegt. Der Schwankungsbereich unterhalb des Medians ist nicht so groß und beträgt nicht mehr als 300 ml während der Schwangerschaft (Brace und Wolf, 1989). Einer möglichst exakten Bestimmung des Fruchtwasservolumens kommt daher eine wesentliche Bedeutung zu, wenn ein Oligohydramnion von einer niedrig normalen Fruchtwassermenge abgegrenzt werden soll.

4.2 Ursachen von Poly- und Oligohydramnion

Die über den Normalbereich hinaus vermehrte Menge an Amnionflüssigkeit wird als Polyhydramnion (Hydramnion) definiert und die unter dem Normalbereich liegende Fruchtwassermenge als Oligohydramnion bezeichnet. In der Tabelle 1 werden mögliche Ursachen sowohl für Poly- als auch für Oligohydramnion zusammengefasst.

Ursache	Oligohydramnion	Polyhydramnion
Fetal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Chromosomale Anomalien 2. Renale Ursachen: Dysplasie, obstruktive Uropathie, bilaterale Hydronephrose 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gastrointestinale Malformationen: Ösophagusatresie, Duodenalatresie 2. Zwerchfellhernie 3. Herzfehler: VSD und ASD 4. ZNS Malformationen und Neuralrohrdefekte: Anenzephalie, offene Spina bifida 5. Hydrops fetalis 6. Arthrogryposis multiplex congenita 7. Chromosomale Aneuploidie (Trisomie 21)
Maternal / plazentar	<ol style="list-style-type: none"> 1. Übertragene Schwangerschaft 2. Vorzeitiger Blasensprung 3. Plazentainsuffizienz 4. Intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes mellitus 2. Chorioangiom der Plazenta

Tabelle 1: Ursachen von Oligo- und Polyhydramnion.

Legende: ASD: Atriumseptumdefekt, VSD: Ventrikelseptumdefekt, IUGR: intrauterine growth restriction, ZNS: Zentrales Nervensystem.

Die dynamische Bilanz zwischen fetaler Urinproduktion und Schlucken der Amnionflüssigkeit ist der wichtigste Steuermechanismus der Fruchtwassermenge (Beall et al. 2007). Deshalb können sowohl Störungen der Urinproduktion als auch der Schluckfunktion zu Oligo- oder zu Polyhydramnion führen.

4.3 Diagnostik von Poly- und Oligohydramion

Diagnostizierte Abweichungen der Fruchtwassermenge spielen eine große Rolle während der Schwangerschaft, weil sie globale Auswirkungen sowohl auf die Mutter als auch auf den Feten haben können (Brace und Wolf 1989). Deshalb ist es von entscheidender Bedeutung, rechtzeitig Abweichungen der Fruchtwassermenge zu diagnostizieren.

Es gibt grundsätzlich vier Methoden zur Diagnostik der Fruchtwassermenge: intrapartal z. B. nach Kaiserschnitt (Horsager et al. 1994), sonographisch (Phelan et al. 1987, Magann et al. 2000), durch Verdünnungsverfahren (Magann et al. 2001) und mittels MRT (Zaretsky et al. 2004). Die intrapartale Messung der Fruchtwassermenge ist eine aufwendige Methode, die nur selten zu Studienzwecken benutzt wird. Die sonographische Bestimmung der Fruchtwassermenge beinhaltet vier verschiedene Methoden, die nachfolgend erläutert werden.

4.3.1 Verdünnungsverfahren

Das Verdünnungsverfahren setzt die Anwendung von Farbstoffen, radioaktiven Isotopen oder Substanzen wie Inulin oder Natrium Amino - Hippurat voraus. Diese Methoden haben keinen klinischen Ansatz aufgrund ihrer Invasivität und sind dadurch nur experimentell. Sie wurden z. B. angewendet, um die Fruchtwasservolumina in Korrelation zum Gestationsalter zu bestimmen (Magann et al. 2002, Sandin et al. 2014).

Bei allen diesen Methoden wird unter sonographischer Kontrolle zunächst die Lage des Fetus dargestellt, um dadurch die günstigste Einstichstelle zur Fruchtwasserentnahme zu finden. Danach wird unter US - Kontrolle über die ausgewählte Stelle eine dünnlumige Nadel eingeführt und das Amnion punktiert. Danach wird ein Tracer, z. B. 2 mm 20 % wässrige Lösung Natrium - 4 - Aminohippurat, in die Amnionhöhle appliziert (Magann et al. 2001). Bei dieser Methode wird während der ersten 20 Minuten alle 5 Minuten mit der Spitze Flüssigkeit aspiriert und anschließend wieder hinein gedrückt. Dies erlaubt eine schnelle Mischung des Farbstoffes mit der Amnionflüssigkeit. Nach 20 Minuten wird eine Probe der Fruchtwassermenge entnommen, die ein Gemisch aus Amnionflüssigkeit und Natrium - 4 - Aminohippurat enthält. Bei allen Verdünnungsverfahren wird die Menge der zuvor applizierten Substanz in der Probe gemessen und daraus das Fruchtwasservolumen bestimmt. Im Fall einer Natrium - 4 - Aminohippurat Messung wird im Labor mittels Diazo - Farbreaktion das Fruchtwasservolumen aus der Probe bestimmt und die Verdünnungskurven erstellt (Charles und Jacoby 1966).

Die Farbstoffdilutions - Methode ist der Goldstandard der Fruchtwasservolumenmessung, mit der anderen Methoden verglichen werden sollten (Magann et al. 1992, Horsager et al. 1994, Gabbe et al. 2016). Farbstoffdilution wird nicht so oft angewendet, weil sie zeitaufwendig und invasiv ist und zudem Labordiagnostik erfordert. Die Amniozentese ist mit einem erhöhten Abortrisiko von 0,5 bis 1 % verbunden (Sohn und Holzgreve, 2012). Von maternaler Seite können schwerste Komplikationen bis zu Fruchtwasserembolie, Sepsis und Tod auftreten (Sohn und Holzgreve, 2012).

4.3.2 Sonographische Bestimmung

Die fetale Sonographie ist die häufigste diagnostische Methode zur Bestimmung der Fruchtwassermenge. Sie ist schnell durchführbar (bei erfahrenen Untersuchern), nicht - invasiv, und kostengünstig. Alle diese Eigenschaften haben die Verbreitung der fetalen Sonographie gefördert. In der Vergangenheit wurden mehrere Techniken entwickelt, um das Fruchtwasservolumen genauer messen zu können: 2 - Diameter Pocket, 2 x 1 Pocket, Single Deepest Pocket (SDP) / Single Largest Pocket (SLP) / Largest Vertikal Pocket (LVP) und Amniotic Fluid Index (AFI) (Magann et al. 2000, Moore 2011).

Da der Ultraschall eine sehr vom Untersucher abhängige Methode ist, wird viel Wert auf eine exakte Durchführung der Messungen gelegt (Moore und Cayle 1990). Der Schallkopf sollte senkrecht zur Frontalebene der Schwangeren platziert werden und stets im rechten Winkel während der Untersuchung gehalten werden (Abb. 2).

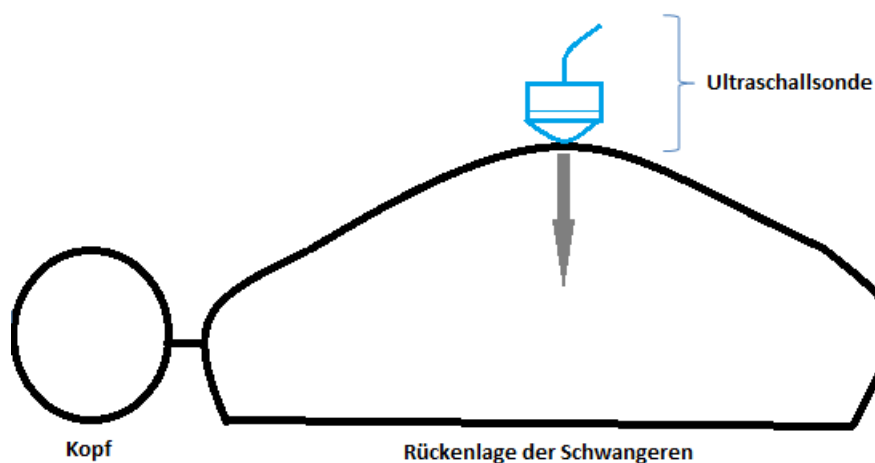


Abb. 2: Positionierung des Ultraschallkopfes.

Wichtig ist ein ausreichender Druck auf den Schallkopf, weil ein zu niedriger Druck eine schlechte Bildqualität ergeben kann und dadurch zu einer Fehlbestimmung der Fruchtwassermenge führen könnte (Flack et al. 1994). Der für die Messung ausgewählte Bereich soll möglichst frei von fetalen Extremitäten und frei von der Nabelschnur sein, weil diese die Messung verfälschen können (Rutherford et al. 1987). Der ausgewählte Bereich soll auch nicht sehr schmal sein, so dass das gemessene Pocket mindestens einen Millimeter breit ist. Manche Faktoren sind aber nicht beeinflussbar, wie z. B. die sonographische Differenzierung an der Grenze zwischen der Amnionflüssigkeit und dem Uteruscavum, die durch eine erhöhte Echogenität des Fruchtwassers bedingt durch Mekoniumausscheidung erschwert sein kann (Brown et al. 1994).

4.3.2.1 Two - Diameter Pocket

Diese Methode wurde im Jahre 1992 entwickelt (Magann et al. 1992). Der Uterus wird in vier Quadranten eingeteilt, bei denen horizontal die Grenzlinie durch den Bauchnabel verläuft und die vertikale Linie der Linea nigra entspricht. Der Ultraschallkopf wird in allen vier Quadranten senkrecht zur Längsachse der Mutter positioniert (Abb. 3).

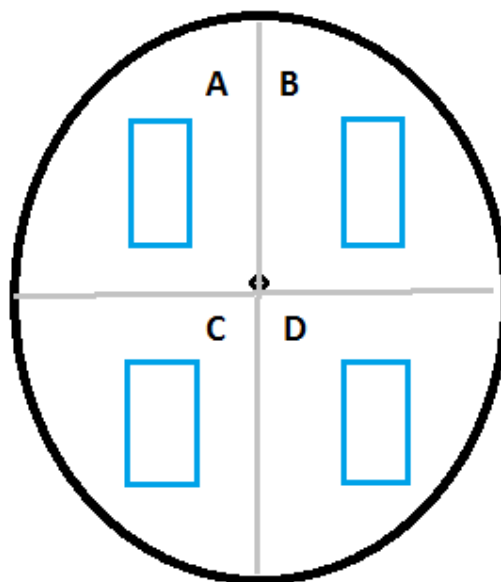


Abb. 3: Aufteilung des Uterus in vier Quadranten.
Als blaues Rechteck wird die jeweilige Schallkopfposition auf dem Bauch der Schwangeren markiert.

Wichtig ist, dass die ausgewählten Quadranten frei von Nabelschnur oder fetalen Extremitäten sind. Danach wird von jedem der Quadranten ein Diameter (cm) gemessen und der Quadrant mit dem größten Diameter ausgewählt. In diesem „Largest Pocket“ werden dann der vertikale sowie der horizontale Diameter (cm) gemessen und miteinander multipliziert (Magann et al. 1992).

4.3.2.2 Zwei x Eins Pocket Technik

Bei dieser Methode wird der Ultraschallkopf auch senkrecht zur Längsachse der Mutter entlang positioniert und die Amnionflüssigkeit in zwei Quadranten gemessen. Von einer normalen Fruchtwassermenge wird gesprochen, wenn mindestens ein 2 x 1 - cm Pocket vorhanden ist (Manning et al. 1990) (Abb. 4).

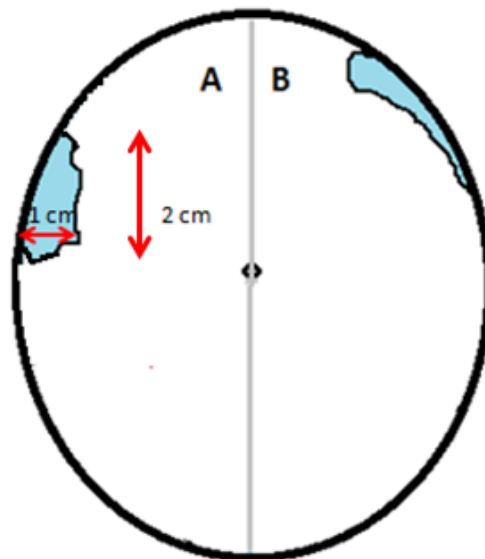


Abb. 4: Zwei x Eins – cm Pocket.
Mit Blau ist das Fruchtwasser markiert.

4.3.2.3 Single Deepest Pocket (SDP) / Single Largest Pocket (SLP) / Largest Vertikal Pocket (LVP)

Diese Methode wurde von Manning et al. (1981) entwickelt und wird in der Literatur unter allen oben genannten Namen erwähnt (Magann et al. 2000, Moore 2011). Dabei wird der Uterus wie bei der 2 - DP - Methode in vier Quadranten aufgeteilt. Über jedem der Quadranten wird der

Ultraschallkopf senkrecht zur Längsachse der Mutter positioniert, um die Tiefe jedes Quadranten auszumessen und danach das tiefste vertikale Pocket auszusuchen und zu vermessen (Abb. 5).

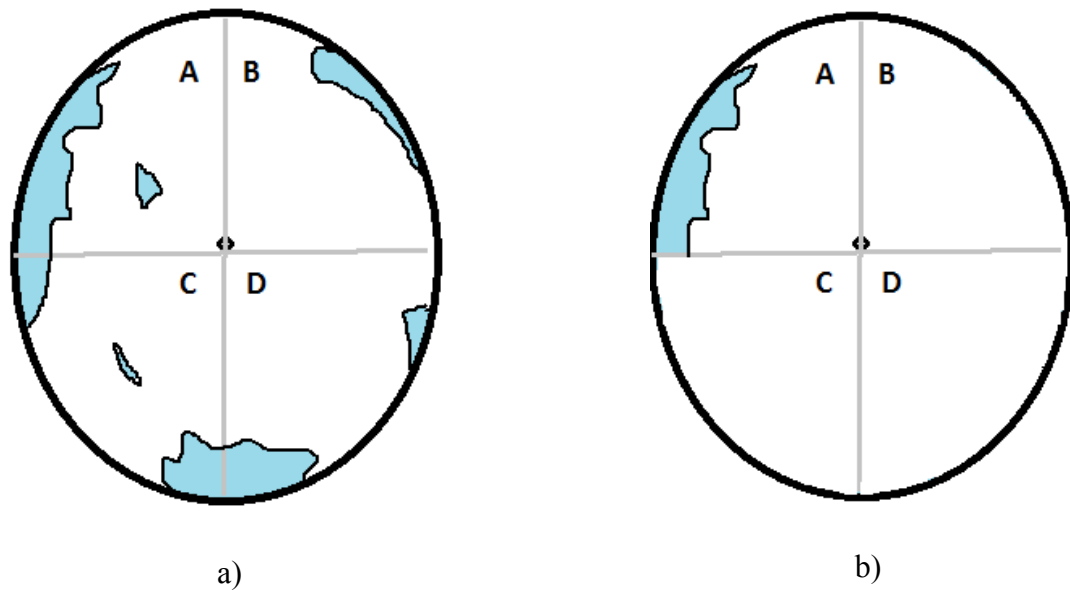


Abb. 5: Mögliche Verteilung des Fruchtwasservolumens (a) und Auswahl des SDP (b).

Legende: SDP: Single deepest pocket.

Mit Blau ist das Fruchtwasser markiert.

Dieser Quadrant sollte möglichst frei von der Nabelschnur und fetalen Körperteilen sein, genauso wie bei allen anderen sonographischen Methoden der Fruchtwasserbestimmung. Diese Methode stellt den Goldstandard für die sonographische Fruchtwasserbestimmung bei Mehrlingsschwangerschaften dar (Chen und Chen 2004).

4.3.2.4 Amniotic Fluid Index (AFI)

Diese Methode wurde von Phelan et al. (1987) entwickelt. Sie basiert auf der Ermittlung der Summe der SDP in jedem der vier Uterusquadranten. Die Aufteilung des Uterus sowie die Vermessungstechnik erfolgen genauso wie bei der oben beschriebenen SDP - Messung. Diese indirekte Fruchtwasseranalyse ist die am weitesten verbreitete Methode zur Volumenabschätzung.

Trotz ihrer Verbreitung in der Pränataldiagnostik ist die AFI - Methode leider nicht die genaueste Methode in der Abschätzung des Fruchtwasservolumens. Also angenommen, dass 1 cm in der AFI 30 ml des Fruchtwasservolumens repräsentiert, dann bedeutet es, dass das AFI nur ungefähr

50 % des echten Fruchtwasservolumens entsprechen kann (Platt et al. 1998). Außerdem ist diese Methode, wie alle sonographisch basierten Methoden, stark vom Untersucher abhängig.

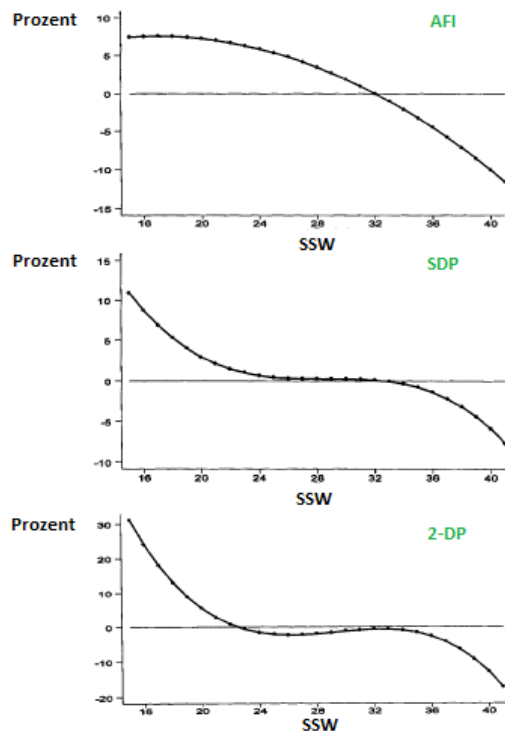


Abb. 6: Vergleich der Veränderungen der AFI, SDP und 2 - DP während der normalen Schwangerschaft (modifiziert nach Magann et al. 2000).
Legende: AFI: Amniotic Fluid Index, 2 - DP: 2 - Diameter Pocket, SSW: Schwangerschaftswoche, SDP: Single Deepest Pocket.

Die Abbildung 6 zeigt für die drei zumeist eingesetzten Methoden, wie sich das Fruchtwasservolumen während der Schwangerschaft verändert. Der AFI fällt von der 14. bis zur 31. SSW ab. Bei der SDP – bzw. 2 – DP - Messung wird eine andere Fruchtwasservolumenverteilung beobachtet: Das Fruchtwasservolumen steigt von 14. bis 20. SSW an, bleibt zwischen 20. und 37. SSW ungefähr auf dem gleichen Niveau und fällt erst danach ab. Die nur eingeschränkte Standardisierung in der Messung sowie die hohe Varianz in der Abschätzung der Fruchtwassermenge durch die verschiedenen sonographischen Methoden (Tabelle 2) zeigen, dass eine exakte und gut reproduzierbare Mengenbeurteilung mit Hilfe der pränatalen Sonographie nicht ausreichend möglich ist, zumal hier auch keine echte Volumenbestimmung erfolgt.

Fruchtwassermenge	Methoden					
	AFI			SDP	2 x 1 Pocket	2 – DP
	Phelan et al. 1987	Rutherford et al. 1987	Magann et al. 2000	Manning et al. 1981	Manning et al. 1990	Magann et al. 1992
Normal	8,1 – 18 cm	8,1 – 25 cm	8,1 - 25 cm	2,1 – 8 cm Mehrl.: 3 – 8 cm	Mindestens ein 2 x 1 cm Pocket	15,1 - 50 cm
Oligohydramnion	5 – 8 cm Stark ≤ 5 cm	5 – 8 cm	5 – 8 cm	≤ 2 cm Mehrl.: < 3 cm	2 x 1 cm Pocket fehlt	≤ 15 cm
Polyhydramnion	> 18 cm	> 28 cm	> 25 cm Mild 25 – 30 cm Mäßig 30,1 – 5 cm Stark > 35,1cm	> 8 cm Mehrl.: Mild 8 – 11 cm Mäßig 12 – 15 cm Stark > 16 cm	-	> 50 cm

Tabelle 2: Übersicht der Referenzwerte bei sonographischer Fruchtwasserbestimmung mittels Two - diameter pocket (2 - DP), 2 x 1cm Pocket, Single Deepest Pocket (SDP) und Amniotic Fluid Index (AFI).

Legende: AFI: Amniotic Fluid Index, 2 – DP: 2 – Diameter Pocket, SDP: Single Deepest Pocket, Mehrl.: Mehrlingsschwangerschaft.

4.3.3 MR - Fruchtwasservolumetrie

Sonographisch ermittelte pathologische Abweichungen der Fruchtwassermenge gehören zu den Indikationen der fetalen MRT (Prayer und Brugger 2005). Die Bestimmung der Amnionflüssigkeit kann man in eine Gruppe von fetalen MR – Volumetrie - Untersuchungen einordnen. Dazu gehört auch die am häufigsten durchgeführte MR - Volumetrie der fetalen Lunge (Kasprian et al. 2006), sowie die Volumetrie der fetalen Leber (Duncan 2001) und der Plazenta (Duncan 2001). Aktuell wird allerdings bei der fetalen MRT das Fruchtwasser nur qualitativ bewertet und die quantitative Bestimmung erfolgt in der Sonographie mittels AFI oder SDP. Erste Publikationen der MR - Fruchtwasservolumetrie liegen vor (Zaretsky et al. 2004).

4.4 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Die diffusionsgewichtete Bildgebung (DWI) ist eine Spezialtechnik, bei der die Diffusionsbewegung von Wassermolekülen im Körpergewebe gemessen und räumlich aufgelöst dargestellt wird. Die Wassermoleküle bewegen sich gemäß dem Prinzip der Brown'schen Molekularbewegung in alle Richtungen des Raumes gleichmäßig fort (Isotropie). In verschiedenen Geweben, wie z. B. im Gehirn, wird die Diffusion durch die vorhandenen zellulären Strukturen in verschiedenen Raumrichtungen unterschiedlich stark eingeschränkt. An Orten mit einer eingeschränkten oder gestörten Diffusion ergibt sich ein von der isotropen Molekularbewegung abweichender Diffusionsgradient (Anisotropie).

In der DWI wird für jedes Bildvoxel ortsauflöst der mittlere Diffusionskoeffizient mittels diffusionssensitiver Gradientenpulse in mehreren Raumrichtungen bestimmt. Dies ermöglicht die Bestimmung des Diffusionskoeffizienten (ADC - Apparent Diffusion Coefficient) (Roberts und Schwartz 2007).

Das Ausmaß der Diffusionswichtung wird durch den b - Faktor (s/mm^2) bestimmt. Dieser Faktor wird aus einer Formel ermittelt, die die Dauer der Diffusionsgradienten (λ), Gradientenenergie (G), Zeitintervall zwischen zwei Gradienten (Δ) und gyromagnetischer Konstante (γ) berücksichtigt: $b = \gamma^2 G^2 (\Delta - \lambda/3)$ (Battal et al. 2012). Die Sensitivität der DWI kann geändert werden, insofern man einen oder mehrere Parameter in dieser Formel ändert. Dadurch verändert sich auch der korrespondierende ADC - Wert. Die diffusionsgewichtete Bildgebung wird meist mit Hilfe von zwei oder mehreren b - Werten durchgeführt. Einer der Werte ist der sogenannte high b - Wert (700, 800 oder 1000 s/mm^2) und die anderen b - Werte sind niedriger (0, 400 s/mm^2). Der ADC - Wert wird mit Hilfe der zwei Bilder mit high und low b - Wert berechnet. Je mehr b - Werte bestimmt werden, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, dass bei der Messung der ADC - Werte Fehler auftreten (Colagrande et al. 2008). Bei der Analyse von ADC - Werten, die meist in bestimmten Regions of Interest (ROI) erfolgt, ist es wichtig, die ADC - Karten zusammen mit den high b - Werten und den anatomischen Bildern zu betrachten, so dass die ROIs richtig positioniert werden können. Begründet ist dies in der besseren räumlichen Auflösung der T2 - gewichteten Sequenzen (Mananaro et al. 2009, Sgro et al. 2005).

Die diffusionsgewichtete Bildgebung erlaubt eine funktionelle Beurteilung der Organe, was in der pränatalen Diagnostik eine wichtige Rolle spielen kann. Mit Hilfe der DWI kann man z. B.

die fetale Lungenreife bestimmen (Moore et al. 2001). Dank der erfolgreichen Anwendung der DWI mit Messungen der ADC - Werte der Nieren bei Erwachsenen (Carbone et al. 2007) wurde die Methode auch zur Evaluation der fetalen Nierenentwicklung angewendet (Chaumoitre et al. 2007, Savelli et al. 2007, Manganaro et al. 2009, Cecchelli et al. 2015, Gómez Huertas et al. 2016). Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Nieren – ADC - Werte bei Feten mit Nierenpathologien bislang nur als ein Hinweis auf eine mögliche Nierenschädigung gelten können.

5 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollte die MR - tomografische Bestimmung des Fruchtwasservolumens unter Verwendung geeigneter Sequenzen und Analysetechniken etabliert werden und die Korrelation der ermittelten Volumina mit anderen fetalen MR - Parametern untersucht werden. Hierzu wurden folgende Ziele definiert.

1. Überprüfung der Praktikabilität einer anhand der Literaturrecherche ausgewählten MR - Sequenztechnik zur MR – Fruchtwasservolumetrie.
2. Korrelation des MR - Fruchtwasservolumens mit dem sonographisch ermittelten Fruchtwassermengenäquivalent.
3. Korrelation des MR - Fruchtwasservolumens mit dem Nierenvolumen, der Weite des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS), der Nierenparenchyndicke und mit Diffusionsparametern der fetalen Niere (Apparent Diffusion Coefficient – ADC) bei verschiedenen b - Werten (700 s/mm^2 , 800 s/mm^2) sowie Beurteilung des Einflusses von fetaler Nierenpathologie auf die ADC - Werte.

6 Methodik

6.1. Untersuchungszeitraum und Studienkollektiv

Die Studie zur Beurteilung der Wertigkeit der fetalen MRT bestand aus einem prospektiven und einem retrospektiven Ansatz. Retrospektiv wurden alle im Zeitraum von 2011 bis 2014 MR - tomografisch untersuchten Schwangerschaften analysiert (s. u.). Beim prospektiven Ansatz im Zeitraum 2013 bis 2014 erfolgten MRT und Sonographie am selben Tag.

In der **prospektiven Gruppe** wurden in der Zeit von August 2013 bis September 2014 insgesamt 31 Probanden in der Sektion Kinderradiologie am Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Jena im Rahmen der Studie „Bestimmung der Fruchtwassermenge - Vergleich der Volumetrie aus fetaler Sonographie und Magnetresonanztomographie und Korrelation zu Diffusionsparametern der fetalen Niere“ an einem 1,5T Ganzkörper - MRT (Siemens, Magnetom Avanto, Erlangen) untersucht. Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universität Jena genehmigt und das schriftliche Einverständnis der 31 prospektiv untersuchten Probandinnen lag vor.

Die Teilnahme der prospektiven Probandinnen an der Studie fand auf freiwilliger Basis statt. In die Studie wurden schwangere Frauen eingeschlossen, die aus fetaler Indikation eine entsprechende MR - Untersuchung erhielten.

Die Rekrutierung der Probandinnen erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Geburtshilfe der Frauenklinik des Universitätsklinikums Jena. Nach der Aufklärung der Probandinnen über mögliche Risiken der Studie durch die Studienleitung sowie Einholung einer schriftlichen Einverständniserklärung erfolgte zuerst die vorgesehene MR - Untersuchung und am selben Tag anschließend die Ultraschalluntersuchung und das interdisziplinäre Konsil in der geburtshilflichen Ambulanz der Universitäts - Frauenklinik Jena.

Einschlusskriterien zur Teilnahme waren:

1. Vollständige Darstellung der Feten (einschließlich Fruchtwasser und Plazenta) in MR - Datensätzen mindestens in zwei Ebenen (sagittal und coronar orientiert zur Schwangeren)
2. Schichtdicke 8 mm
3. Fetaler Ultraschall am Tag der fetalen MRT

4. Vollständige Darstellung der fetalen Nieren in zwei Ebenen (transversal und sagittal zum Fetus).

Von den initial insgesamt 31 prospektiv untersuchten Probandinnen wurden 15 ausgeschlossen. Eine Probandin hatte die Untersuchung nach der zweiten Minute abgebrochen, bei 3 Probandinnen waren die MR - Datensätze von nicht ausreichend geeigneter Bildqualität, um die ROI zu platzieren; bei 5 Schwangeren fehlte die DWI - Sequenz bzw. die T2 - gewichtete Sequenz über die Nieren in einer der Ebenen, bei 2 Probandinnen konnten die fetalen Nieren nicht beurteilt bzw. gefunden werden bei sehr kleinem/zusammengerolltem Fetus. Bei den anderen 5 Probandinnen erfolgte die sonographische Untersuchung nicht am gleichen Tag der MR - Untersuchung.

In der **retrospektiven Gruppe** der fetalen MRT erfolgte die Auswahl der analysierten Schwangerschaften nach folgenden Einschlusskriterien. Die Feten einschließlich des Fruchtwassers waren in den vorhandenen MRT - Datensätzen in mindestens zwei orthogonal zueinander stehenden Ebenen (sagittal und coronar) vollständig mit einer Schichtdicke von maximal 8 mm abgebildet. Ein weiteres Einschlusskriterium bestand darin, dass in jedem Datensatz eine Diffusions - gewichtete Sequenz der fetalen Nieren in axialer Orientierung vorhanden war. Laut dieser Kriterien wurden von den 77 retrospektiv analysierten Untersuchungen 19 Datensätze ausgewählt. Von diesen 19 retrospektiven Datensätzen wurden nur diejenigen in die Studie eingeschlossen, bei denen die fetalen Nieren in zwei Ebenen (transversal und sagittal zum Fetus) vollständig abgebildet waren. Es wurden letztlich in der retrospektiven Patientengruppe von den initial 19 Probandinnen 5 Probandinnen ausgeschlossen. Bei 4 Untersuchungen war keine DWI angefertigt worden und bei 1 Untersuchung reichte die Bildqualität für eine Analyse nicht aus.

Das Durchschnittsalter in der prospektiv untersuchten Gruppe (n = 16) lag bei 30 Jahren (21 – 39 Jahre); das Gestationsalter im Durchschnitt bei 30 Schwangerschaftswochen und 5 Tagen (23 – 35 Wochen). Das Alter der Schwangeren in der retrospektiven Gruppe (n = 14) lag bei 26,2 Jahren (23 – 36 Jahre); das Gestationsalter bei 26 Wochen und 2 Tagen (19 – 33 Wochen) (Tabelle 3).

Parameter	Prospektive Gruppe (n = 16)	Retrospektive Gruppe (n = 14)
Mittleres Alter der Mutter in Jahren	30	28,7
Mittleres Gestationsalter in Wochen	30,5	26,2

Tabelle 3: Übersicht der Probandinnen.

Für die insgesamt analysierten 30 Schwangerschaften (prospektive und retrospektive Gruppe) lagen folgende Indikationsstellungen für die fetale MRT vor (Tabelle 4).

Anzahl	Indikationen	
14	CAKUT	Fehlbildungen (n = 2) Zystische Dysplasie (n = 2) Dilatation der Harnwege (n = 10)
8	ZNS – Fehlbildung	Arnold – Chiari – Komplex (n = 1) Spina bifida (n = 1) Hydrocephalus nach intraventrikulärer Blutung (n = 1) Hirnventrikelasymmetrie (n = 1) Vermis cerebelli fusi und vergrößerte Cisterna magna (n = 1) Corpus callosum Agenesie (n = 1) Ventrikulomegalie (n = 2)
1	Tuberöse Sklerose	
1	Geburtsplanung bei Z. n. Sectio bei vorheriger Schwangerschaft	
1	V. a. Pylorusstenose	
1	Distendierte fetale Darmschlingen	
1	Fetale Tumoren: präsakrale Raumforderung	
1	Zwerchfellhernie	
1	Hydrops fetalis unklarer Genese	
1	Truncus arteriosus communis	

Tabelle 4: Indikationen zur fetalen MRT.

Legende: CAKUT: Congenital anomalies of the kidney and urinary tract, V. a.: Verdacht auf, ZNS: Zentrales Nervensystem, Z. n.: Zustand nach.

6.2 Studiendurchführung

6.2.1 MRT - Protokoll

Alle Untersuchungen wurden an einem 1,5 Tesla - Magnetresonanztomographen (Siemens, Magnetom Avanto, Erlangen) in Kombination mit einer Body coil (Siemens, Body Matrix A Tim Coil, München, Deutschland) durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte ohne Applikation von Kontrastmittel in Rücken- bzw. Seitenlagerung der Schwangeren bei freier Atmung und ohne Sedierung.

Für die Bestimmung der Fruchtwasservolumina in den retrospektiven Datensätzen wurde eine True Fast Imaging With Steady State Free Precession (TRUFI) Gradienten – Echo - Sequenz in coronarer und sagittaler Ebene mit folgenden Parametern analysiert, die mit folgenden Parametern aufgenommen wurde: TE 1,84 ms; TR 3,68 ms; Auflösung 256 ms, slice thickness 8 mm; total acquisition time 71 s. Die TRUFI – Sequenz wurde mit einem Intersection Gap von 12 mm gemessen (11 Schichten in sagittaler und 11 Schichten in coronarer Ebene).

Für die Bestimmung der Fruchtwasservolumina in den prospektiven Datensätzen wurde eine TRUFI - Sequenz mit einer Schichtdicke von 8 mm und ohne Intersection Gap durchgeführt und analysiert (31 Schichten in sagittaler Ebene und 21 Schichten in coronarer Ebene) (s. Kapitel 8.1).

Um die Nierenvolumina, die Weite des NBKS und die Nierenparenchyndicke zu bestimmen, wurden die sagittalen und axialen T2 – Half - Fourier Acquisition Single - shot Turbo spin - Echo (HASTE) Sequenzen durch die fetalen Nieren mit einer Schichtdicke variierend von 2 mm bis 6 mm analysiert (Abb. 7). Das Volumen wurde hierbei nach der Ellipsoid - Formel (Breite x Tiefe x Länge x 0,523 mm) ermittelt (Abb. 7a, b). Die Nierenparenchyndicke wurde anhand axialer Aufnahmen der fetalen Nieren in Organmitte erfasst (Abb. 7c). Es erfolgte außerdem eine Messung des maximalen anterior - posterioren Durchmessers des Nierenbeckens (Abb. 7d).

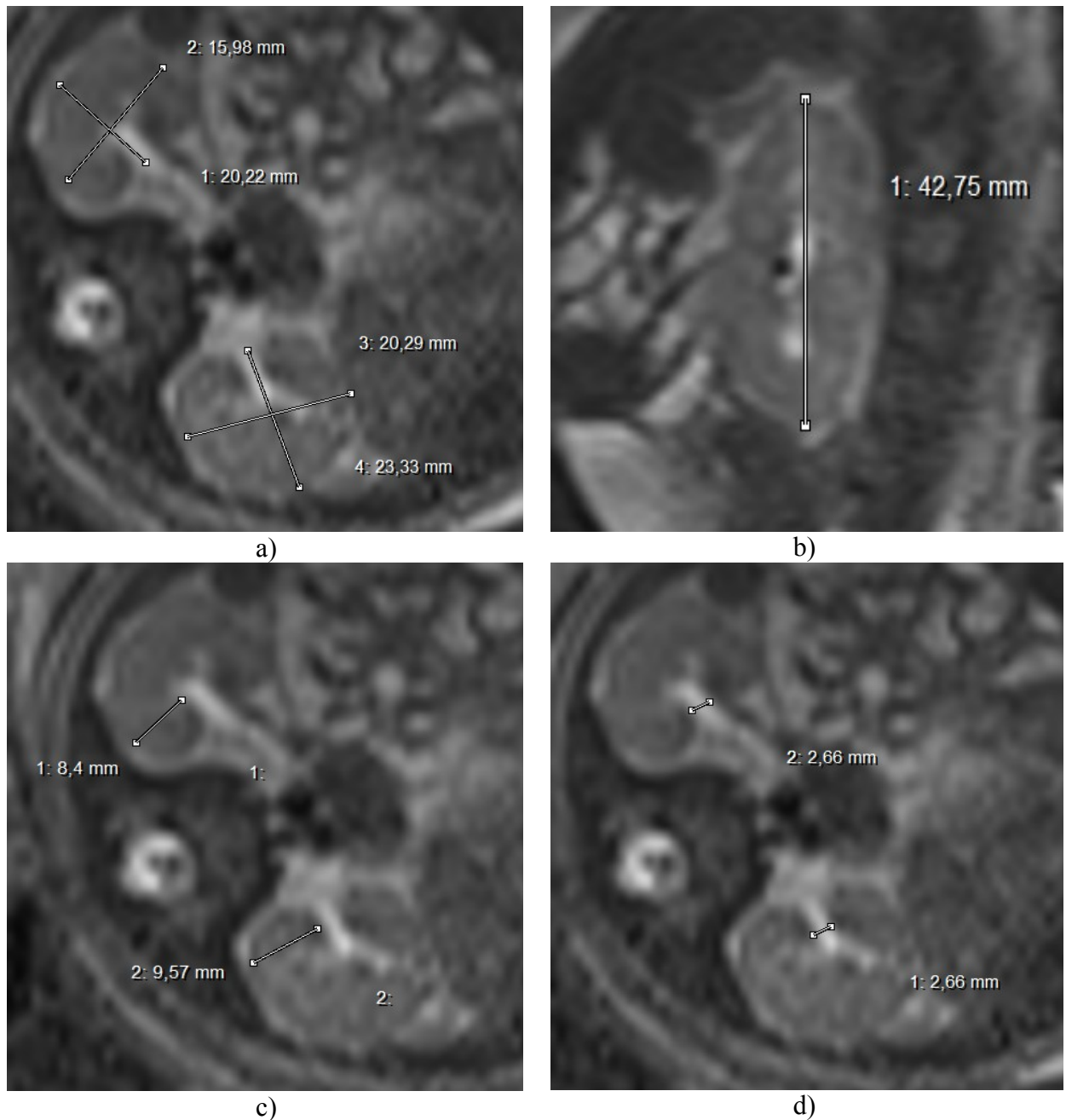


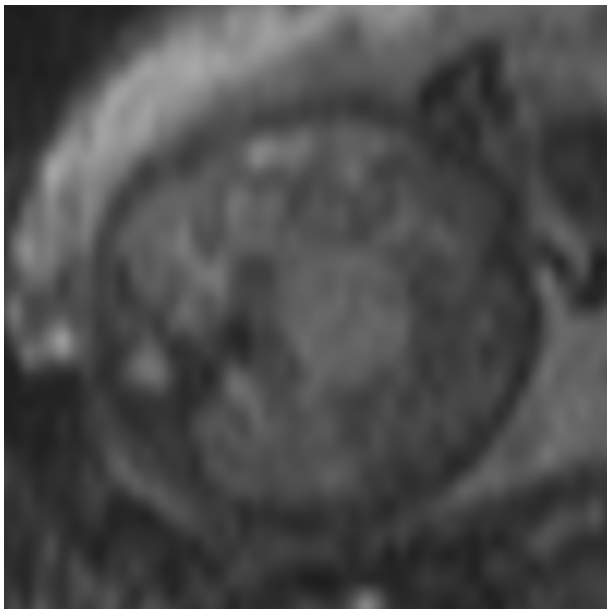
Abb. 7: Messungen der gesunden fetalen Nieren (34 SSW): a) Erfassung in der axialen Ebene, b) Erfassung in sagittaler Ebene bei einer der beiden Nieren, c) Parenchyndicke a. p., d) NBKS a. p.

Legende: a. p.: anterior - posterior, NBKS: Nierenbeckenkelchsystem.

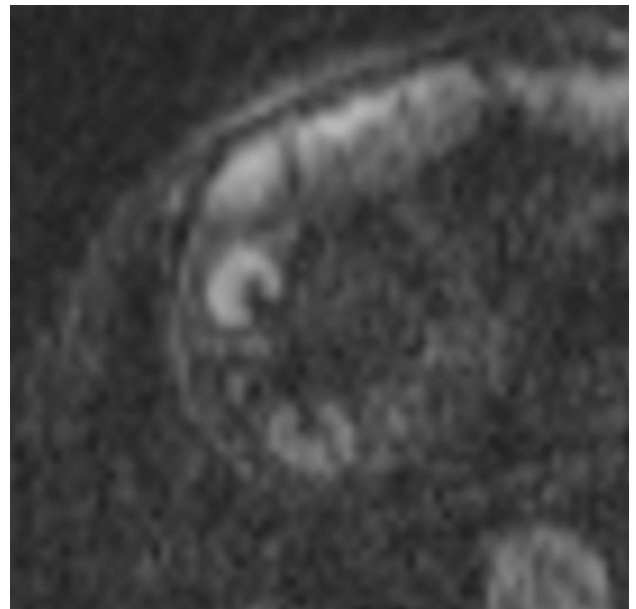
6.2.2 Diffusionsgewichtete Bildgebung

Für die Auswertung der Diffusionsparameter der fetalen Nieren sowohl im retrospektiven als auch im prospektiven Datensatz wurde eine Diffusion - weighted Spin - echo - planar - Sequence (DWI) analysiert. Die Diffusionssequenz wurde mit folgenden Parametern akquiriert: TE 90 ms; TR 8000 ms; FOV 420 x 300 mm, Matrix 192 x 192, slice thickness 8 mm; total

acquisition time 90 s; b - factor 0, 700 s/mm² oder 0, 400, 800 s/mm². Anhand der DWI - Bilder in der transversalen Ebene wurden durch die Analyse manuell platzierter Region of Interest (ROI) quantitative Bestimmungen des Apparent Diffusion Coefficient (ADC) durchgeführt. Es wurden insgesamt 30 Probandinnen untersucht, davon erfolgte bei 21 Schwangerschaften die Messung nur mit einem b - Wert von 700 s/mm², bei 4 Schwangerschaften wurde sowohl mit einem b - Wert von 700 als auch von 800 s/mm² gemessen und bei 5 Schwangerschaften erfolgte die Messung nur mit einem b - Wert von 800 s/mm². Hierfür wurde die beste Abbildung der fetalen DWI mit beiden dargestellten Nieren ausgewählt, um eine 1 cm² große ROI innerhalb des renalen Parenchyms in beiden Nieren auf transversaler Ebene im Fetus zu platzieren (Abb. 8). Die Dauer der gesamten MR - Untersuchung (einschließlich der DWI) sowie die Zeit für die Patientenvorbereitung, Spulenplatzierung und Lokalisation des Fetus lag bei den prospektiven Untersuchungen ungefähr bei 30 - 35 Minuten.



a)



b)

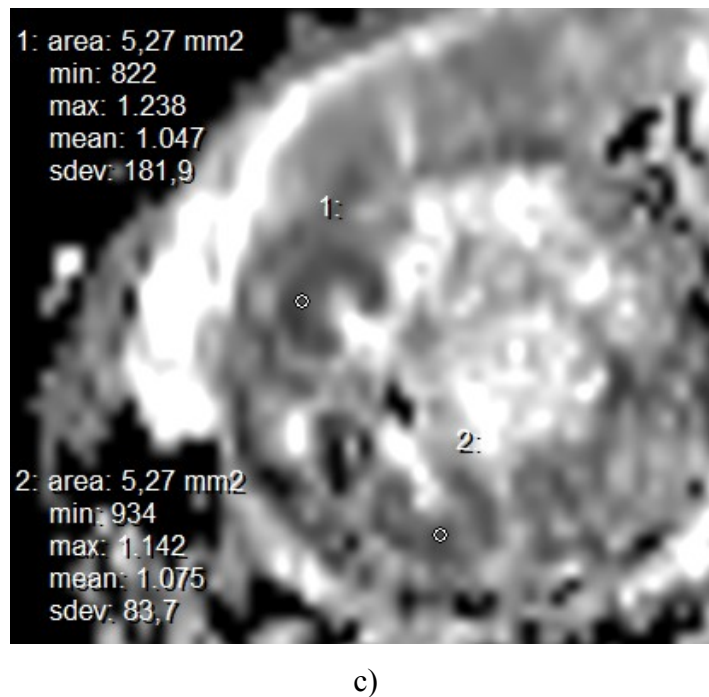


Abb. 8: DWI - Sequenzen: a) $b = 0 \text{ s/mm}^2$, b) $b = 700 \text{ s/mm}^2$, c) ROI – Platzierung und ADC – Ausmessung bei $b = 0, 700 \text{ s/mm}^2$.

Legende: DWI: Diffusion – weighted Imaging, ROI: Region of interest.

6.2.3 Fruchtwassermarkierung in einem MR - Datensatz

Die Bestimmung der Fruchtwasservolumina wurde mittels der oben genannten TRUFI - Sequenzen durchgeführt. An einem PC (Acer AO722, Windows 7 Starter, Microsoft Corp. 2009, Service Pack 1) wurde retrospektiv mithilfe des Programms 3D Slicer (Version 4. 2. 2. 1, USA) zuerst anhand der retrospektiven Datensätze in sagittaler und coronarer Ebene manuell ein externer und ein interner Rand des Fruchtwassers konturiert. Es wurde versucht, die Nabelschnur nicht einzubeziehen. Danach wurde der konturierte Bereich mit einer Farbe ausgefüllt (Türkis für Fruchtwasser) (Abb. 9). Die Markierung des Fruchtwassers erfolgte für jede Schicht der sagittal (11 Slices) und coronar (11 Slices) zur maternalen Ebene orientierten TRUFI, die mit 8 mm Schichtdicke und mit 12 mm Intersection Gap akquiriert wurden. Die Dauer der Markierung je Datensatz betrug ungefähr 40 Minuten.

Die prospektiven Datensätze wurden ähnlich analysiert. Der einzige Unterschied bestand darin, dass jede prospektive Untersuchung ohne Intersection Gap durchgeführt wurde (31 Slices in sagittaler Ebene und 21 Slices in coronarer Ebene). Die Dauer der Markierung pro Datensatz betrug ungefähr 60 Minuten.

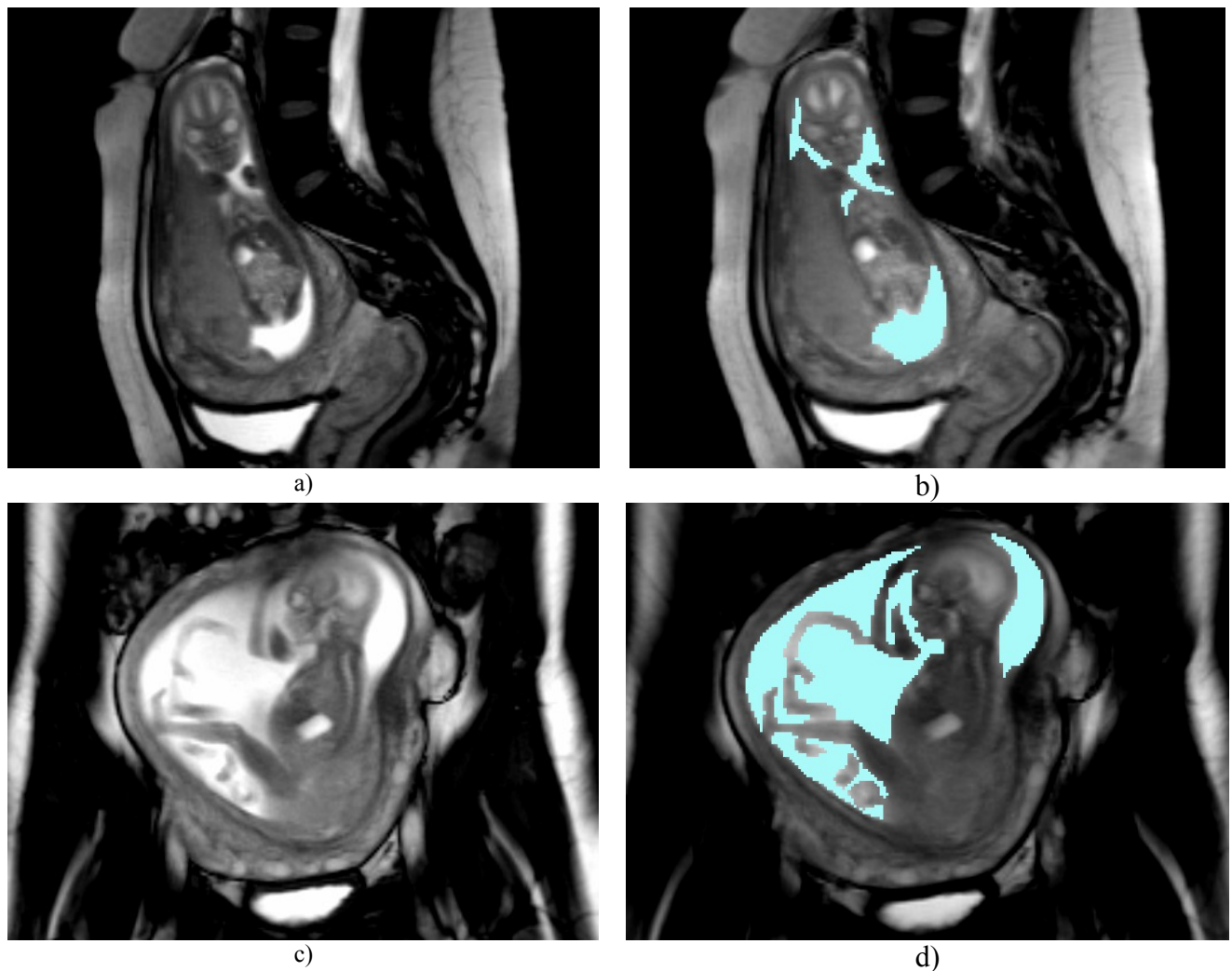


Abb. 9: Vor (a, c) und nach (b, d) Fruchtwassermarkierung (Türkis) in einem MR – Datensatz und einer Schicht: a, b - sagittal zur Mutter, c, d - coronar zur Mutter.

6.2.4 Fetale Sonographie

Nach der MR - Untersuchung erfolgte eine fetale Standardsonographie der Probandinnen. Sie wurde transabdominell mit den Geräten GE Voluson E8 Expert (GE Healthcare), GE Voluson 730 Expert (GE Healthcare) sowie Toshiba Aplio 500 (Toshiba Medical Systems Corporation) durchgeführt. Bei allen Geräten wurden jeweils die 3,5 MHz curved – array - Schallköpfe verwendet. Die Untersuchung erfolgte in Rückenlage der Probandinnen.

Die Methode der Amniotic Fluid Index (AFI) Bestimmung wurde ähnlich zur Methode, die initial von Phelan et al. 1987 und später von Hinh und Ladinsky 2005 beschrieben wurde, durchgeführt. Laut dieser Methode wurde der Uterus der Frau in vier Quadranten aufgeteilt:

jeweils ein rechter und linker oberer Quadrant, und jeweils ein rechter und ein linker unterer Quadrant. Die Grenze zwischen der rechten und der linken Seite verlief entlang der Linea nigra. Die Grenze zwischen dem oberen und dem unteren Quadranten war eine virtuell platzierte Linie mittig zwischen dem Fundus der Gebärmutter (Fundus uteri) und dem Schambein (Symphysis pubis). Danach wurde in jedem Quadranten das größte Fluid Pocket ausgesucht und dessen vertikaler Durchmesser mittels curved - array - Schallkopf gemessen (cm). Um die AFI zu bestimmen, wurden die Messungen aus jedem Quadranten (A, B, C, D) aufsummiert (cm) (Abb. 3, Kapitel 4.3.2.1).

Nach der Messung des AFI (cm) und des MR - Fruchtwasservolumens (ml) jeweils in sagittaler und coronarer Ebene wurden die daraus resultierenden Datensätze mithilfe von statistischen Verfahren ausgewertet und einer Korrelationsanalyse unterzogen.

Unter Anwendung der in 6.3 beschriebenen Mess- und Auswertungsmethoden erfolgten bei jeder der 30 zur Patientengruppe gehörenden Probandinnen anhand der MRT - Daten Messungen des Nierenvolumens in zwei Ebenen und der Nierendiffusionswerte (s/mm^2) in einer Ebene. Die daraus resultierenden Daten wurden zusammen mit der MR - tomographisch und sonographisch gemessenen Fruchtwassermenge mittels statistischer Verfahren ausgewertet und einer Korrelationsanalyse unterzogen.

Im Rahmen dieser Fragestellung wurden die fetalen Nierendiffusionswerte bei nierengesunden Feten und bei Feten mit CAKUT miteinander und in Beziehung zur Fruchtwassermenge verglichen, um zu beurteilen, inwieweit die Diffusivität als Surrogatmarker der fetalen Nierenfunktion dienen kann.

6.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Messdaten erfolgte unter Verwendung des Statistikprogrammes SPSS 22.0. Für eine zusammenfassende und übersichtliche Darstellung der Untersuchungsergebnisse wurden verschiedene Maßzahlen der deskriptiven Statistik berechnet.

Zur Beschreibung der zentralen Tendenz einer Häufigkeitsverteilung wurden als so genannte Lagemaße arithmetische Mittelwerte herangezogen. Die Streuung einer Verteilung in den Gruppen der Probandinnen wurde durch die Berechnung von Streumaßen wie Standardabweichung deskriptiv erfasst.

Zur Überprüfung der Übereinstimmung der MR - Fruchtwasservolumenmessung in beiden Ebenen in der Gesamtgruppe wurde der Bland - Altman - Plot angewendet.

Die Zusammenhänge zwischen zwei Merkmalen in den Gruppen der Probandinnen wurden mittels bivariater Statistik beziehungsweise Korrelationsanalyse berechnet.

Die graphische Abbildung der Korrelation erfolgte mit Hilfe von Punktwolkendiagrammen mit Anpassungslinien zur besseren Darstellung der Korrelationstendenz. Zur Quantifizierung des linearen Zusammenhangs in den Gruppen der Probandinnen wurden die Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet. Es handelt sich dabei um ein statistisches Verfahren mit dessen Hilfe die Übereinstimmung zwischen zwei quantitativen Merkmalen verglichen wird. Der Korrelationskoeffizient (r) konnte zwischen $+1$ und -1 schwanken, je nachdem, wie stark der Zusammenhang der Merkmale war. Es wurde außerdem statistisch überprüft, ob es sich bei den Resultaten der Korrelationsanalyse um statistisch signifikante Ergebnisse handelt. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 1% ($p < 0,05$) zu Grunde gelegt.

7 Ergebnisse

7.1 Ergebnisse der prospektiven Patientengruppe

Unter Anwendung der in 6.3 beschriebenen Mess- und Auswertungsmethoden wurde bei jeder der 16 prospektiv untersuchten Schwangerschaften sowohl sonographisch als auch MR - tomographisch die Messung der Fruchtwassermenge durchgeführt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 5 und 6 dargestellt.

Parameter (cm)	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
AFI	8,30	17,20	13,60	2,46

Tabelle 5: Amniotic Fluid Index (cm) in der prospektiven Gruppe (n = 16).

Legende: AFI: Amniotic Fluid Index, SD: Standardabweichung.

Fruchtwasser- volumen (ml)	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
Coronar	321	1001	570	184
Sagittal	324	994	571	194

Tabelle 6: Fruchtwasservolumen (ml) in 2 Ebenen in der prospektiven Gruppe (n = 16).

Legende: SD: Standardabweichung.

Aus der Tabelle 6 ist zu entnehmen, dass die manuell bestimmte Fruchtwassermenge in beiden senkrecht zueinander stehenden Ebenen nahezu gleich groß vermessen wurde.

Im nächsten Schritt wird dargestellt, ob die Messresultate der beiden verschiedenen Methoden miteinander korrelieren. Die Messdaten werden in sogenannten Punktwolkendiagrammen zusammengefasst, in denen die sonographisch ermittelten AFI - Werte auf der Abszisse und die MR - tomographischen Messdaten auf der Ordinate aufgetragen sind (Abb. 10). Dabei markiert eine gerade Interpolarisationslinie (Regressionsgerade) jeweils den Referenzfall, bei dem ein vollständig linearer Zusammenhang zwischen den beiden Messgrößen vorliegt.

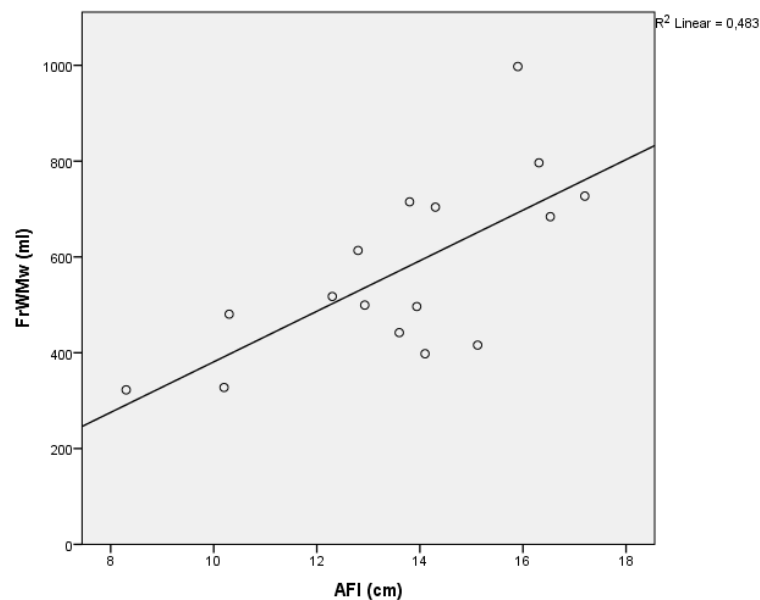


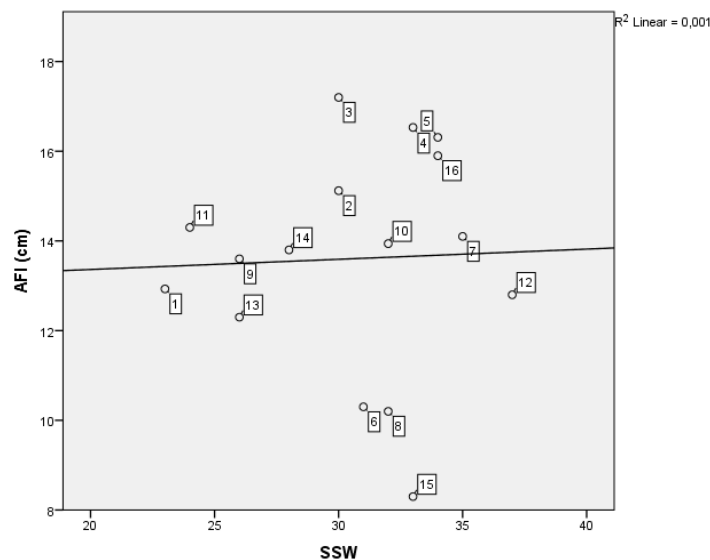
Abb. 10: Punktwolkendiagramm der Korrelation der mittels Sonographie (AFI) und MR - Tomographie (FrWMw) gemessenen Fruchtwassermenge (n = 16).

Legende: AFI: Amniotic Fluid Index, FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert.

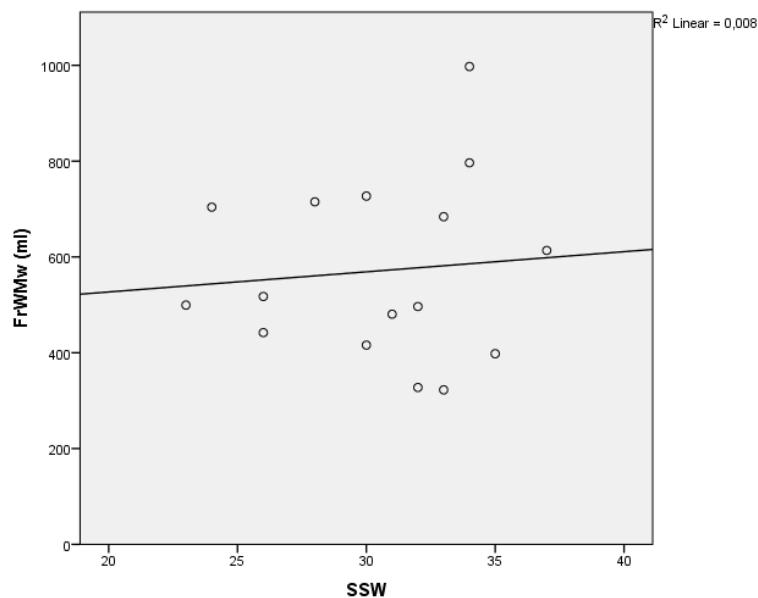
Die Verteilung der Messpunkte in Abbildung 10 lässt für die zwei Parameter in guter Näherung einen linearen Zusammenhang zwischen den sonographisch und MR - tomographisch ermittelten Werten erkennen. Außerdem ist dem Diagramm zu entnehmen, dass die Datenpunkte gleichmäßig ober- und unterhalb der Diagonallinie liegen.

Das Pearson – Korrelationskoeffizient für den sonographisch bestimmten AFI (cm) und das MR-tomographisch bestimmte Fruchtwasservolumen (ml) betrug 0,695 und war signifikant ($p = 0,03$).

Es konnte in der prospektiven Patientengruppe nur keine signifikante Korrelation zwischen dem sonographisch bestimmten AFI, bzw. dem MR - tomographisch bestimmten Fruchtwasservolumen und der Schwangerschaftswoche hergeleitet werden (Abb. 11 a und b). Der Pearson - Korrelationskoeffizient betrug jeweils 0,038 ($p = 0,89$) bei Messung der Korrelation zwischen AFI und SSW und 0,09 ($p = 0,73$) bei Messung der Korrelation zwischen FrWMw und SSW.



a)



b)

Abb. 11: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen Schwangerschaftswoche und gemessener Fruchtwassermenge in der prospektiven Patientengruppe: a) AFI, b) MR - tomographisches Fruchtwasservolumen (n = 16).

Legende: AFI: Amniotic Fluid Index, FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche.

Aus der Abbildung 11 kann man zwar einen positiven Trend herleiten, allerdings waren die beiden Korrelationskoeffizienten statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Es fällt außerdem auf, dass die Messpunkte in Abbildung 11 a weiter von der Regressionsgerade entfernt sind, als diejenigen in Abbildung 11 b. Das betrifft insbesondere die Punkte 6, 8 und 15 in Abbildung 11 a. Bei der Zuordnung der Punkte zu den klinischen Fällen stellt sich heraus, dass bei einem von diesen drei Feten (Punkt 15) eine Harntransportstörung II - III Grad einseitig (rechts) in der MRT

diagnostiziert wurde, was auch den niedrigen AFI erklären könnte. Bei den zwei anderen Feten konnte keine Pathologie gefunden werden, die die niedrigen AFI - Werte erklären (Punkt 6 - Ösophagusatresie wurde nicht bestätigt, Punkt 8 – Pyelonierweiterung bei unauffälligem Nierenparenchym bds.).

7.2 Ergebnisse der Gesamtgruppe

7.2.1. Fruchtwasservolumenmessungen

Das MR - tomografisch bestimmte Fruchtwasservolumen der Gesamtgruppe aus prospektiv und retrospektiv analysierten Datensätzen (n = 30) ist in der Tabelle 7 dargestellt.

Fruchtwasser- volumen (ml)	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
FrWVol_cor	30	156	1732	579	353
FrWVol_sag	30	187	1628	590	335

Tabelle 7: MR - tomografisch erfasstes Fruchtwasservolumen (ml) in der Gesamtgruppe (n = 30).
Legende: FrWVol_cor: MR – tomographisch gemessenes Fruchtwasservolumen (coronar), FrWVol_sag: MR – tomographisch gemessenes Fruchtwasservolumen (sagittal), N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Um weiter zu beurteilen, ob die MR - Fruchtwasservolumenmessungen in beiden Ebenen miteinander übereinstimmen, wurde der Bland – Altman - Plot berechnet (Abb. 12). Anhand dieses Plots lassen sich Größenordnungen und Muster der individuellen Abweichungen zwischen zwei Messungen des Fruchtwasservolumens in zwei Ebenen beurteilen. Dabei gilt, dass bei einer symmetrischen Verteilung der Differenzen 95 % der Werte im Bereich $d \pm 2s$ liegen, wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet. Diese Grenzen werden als Übereinstimmungsgrenzen („limits of agreement“) genannt.

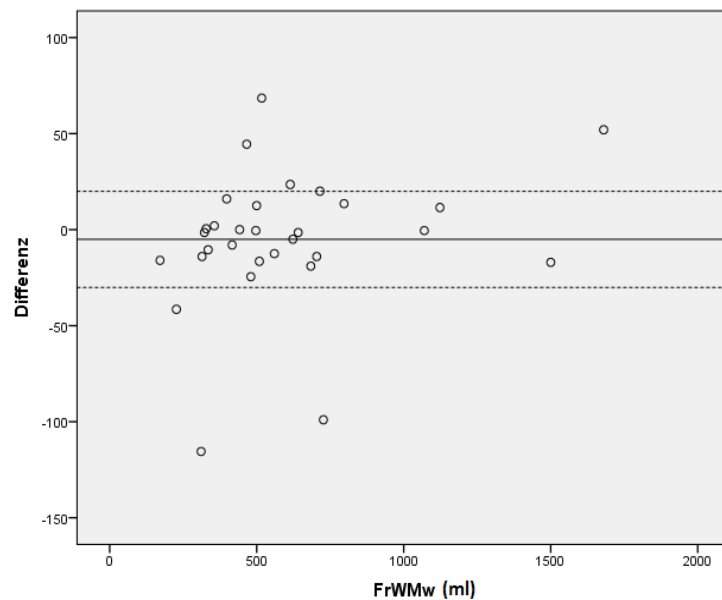


Abb. 12: Bland – Altman - Plot der MR - Fruchtwasservolumenmessungen jeweils in coronarer und sagittaler Ebene in der Gesamtgruppe (n = 30).
Legende: FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert.

Der Mittelwert beträgt -5,09 ml (SD 36), die obere und die untere Übereinstimmungsgrenze jeweils 67 ml und -77 ml. Das bedeutet, dass die MR - Fruchtwasserbestimmung in der sagittalen Ebene in 95 % der Fälle einen Wert liefert, der bis zu 67 ml größer, bzw. 77 ml kleiner ist, als der erhobene MR - Fruchtwasservolumenwert in der coronaren Ebene. Die Abbildung zeigt, dass die Mehrheit der Werte innerhalb der Übereinstimmungsgrenzen liegt und somit nur eine sehr geringe Streuung aufweist.

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem MR- tomographisch bestimmten Fruchtwasservolumen und der Schwangerschaftswoche in der Gesamtgruppe hergeleitet werden (Abb. 13). Der Pearson - Korrelationskoeffizient betrug in der Gesamtgruppe nur 0,028 (p = 0,88).

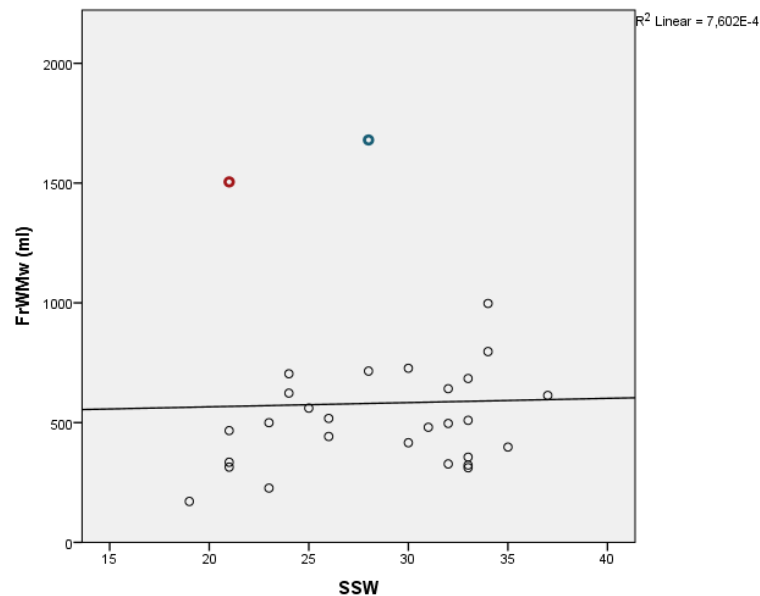


Abb. 13: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen Schwangerschaftswoche und MR – tomographisch bestimmten Fruchtwasservolumen in der Gesamtgruppe (n = 30).
Legende: FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche.
 Roter Kreis: Fetus mit Ösophagusatresie, blauer Kreis: Fetus mit Hydrops fetalis.

Bei der Betrachtung der Abbildung 13 fällt auf, dass die zwei oberen Punkte (mit blau und rot markiert) auf Höhe der MR - tomografisch bestimmten Fruchtwassermenge von 1500 ml und eindeutig weit entfernt von der Regressionsgerade liegen. Die im Vergleich zur Gesamtgruppe hohe Menge an Fruchtwasser passt aber zum klinischen Befund zumindest bei einem dieser beiden Feten, der die auffällig hohe Fruchtwasservolumenwerte erklären könnte, da dieser eine Ösophagusatresie aufwies (roter Kreis). Der andere Fet zeigte einen Hydrops fetalis unklarer Genese (blauer Kreis).

7.2.2. Volumen und Diffusionsparameter der fetalen Nieren

Die anderen Messdaten der Gesamtgruppe sind in den Tabellen 8 und 9 dargestellt.

Nierenvolumen (ml)	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
NVol_re	29	0,57	21,92	6,64	4,84
NVol_li	29	0,57	20,50	8,22	6,13

Tabelle 8: MR - tomografisch gemessenes Nierenvolumen (ml) in der Gesamtgruppe (n = 29).
Legende: NVol_re: Nierenvolumen der rechten Niere, NVol_li: Nierenvolumen der linken Niere, N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Es wurde nur bei 29 Fällen das Nierenvolumen erfaßt um den Selection – Bias zu vermeiden, da bei einem Feten eine Einnierigkeit vorlag (und die vorhandene Niere kompensatorisch größer sein könnte). Dadurch wurde der Fet aus der Analyse ausgeschlossen.

Diffusivität (mm ² /s)	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
B 700 ADCMw	25	0,67 x 10 ⁻³	2,99 x 10 ⁻³	1,50 x 10 ⁻³	0,53 x 10 ⁻³
B 800 ADCMw	9	1,22 x 10 ⁻³	2,74 x 10 ⁻³	1,58 x 10 ⁻³	0,47 x 10 ⁻³

Tabelle 9: MR - tomografisch gemessene Nierendiffusionswerte in der Gesamtgruppe (n = 30).
Legende: ADCMw: Apparent Diffusion Coefficient Mittelwert, N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Bei 21 Schwangerschaften erfolgte die Messung nur mit einem b - Wert von 700 s/mm², bei 4 Schwangerschaften wurde sowohl mit einem b - Wert von 700 als auch von 800 s/mm² gemessen und bei 5 Schwangerschaften erfolgte die Messung nur mit einem b - Wert von 800 s/mm². Deswegen werden in der Tabelle 9 die Ergebnisse insgesamt dargestellt. Die bei 25 Patienten ermittelten ADC - Werte der fetalen Niere mit einem b - Wert von 700 lagen im Durchschnitt bei 1,5 x 10⁻³ mm²/s und somit geringer als in der Gruppe mit einem gemessenen b - Wert von 800 (1,58 x 10⁻³ mm²/s). Der Mittelwert der ROI - Größe betrug 10 mm² (SD 6, 69 mm²).

In der Gesamtgruppe wiesen 14 Feten Nierenpathologien auf (Tabelle 10):

N	Nierenpathologie	Oligohydramnion	Nierenvolumen (ml)
2	Dystopie (Beckenniere, Beckenniere mit gekreuzter Dystopie)	1	<i>Beckenniere li.:</i> vergrößert li. (12,7 ml vs. 3,5 ml) <i>Beckenniere mit gekreuzter Dystopie:</i> vermindert bds., li. > re.
2	Dysplasie	1	Bei einem Feten erhöht li. (3,1 ml vs. 3,7 ml)
10	Harntransportstörung	7 (HTS III, HTS II, HTS II-III mit Ureterabgangsstenose re., Pyelektasie bds., Hydronephrose bds., Megaureter li., Doppelnieren mit Pyelektasie und Ureterocele)	<i>Hydronephrose:</i> Vergrößert bds, re. > li. (21,9 ml vs. 20,5 ml) <i>HTS III:</i> deutliche Nierenparenchymverschmälerung bds. <i>HTS II – III:</i> vermindertes Nierenvolumen re. (6,1 ml vs. 15,1 ml). <i>Pyelektasie bds:</i> erhöhtes Volumen bds. ohne Megauretheren <i>Hydronephrose bds:</i> vermindertes Volumen bds. <i>Megaureter:</i> Vergrößert li. (16,5 ml vs. 6,8 ml) <i>Doppelnieren li.:</i> vergrößert li. (18,3 ml vs. 10,7 ml)

Tabelle 10: Übersicht der MR - Befunde: renale Pathologien und MR - tomografische Einschätzung des Oligohydramnion.

Legende: Bds: beidseits, HTS: Harntransportstörung, li: links, re: rechts, vs: versus.

Aus der Tabelle 10 kann man entnehmen, dass die Feten mit CAKUT höhere Nierenvolumenwerte als die Feten mit gesunden Nieren aufweisen (MW re. Niere 8,6 ml vs 4,9 ml und MW li. Niere 11,8 ml vs 5,3 ml).

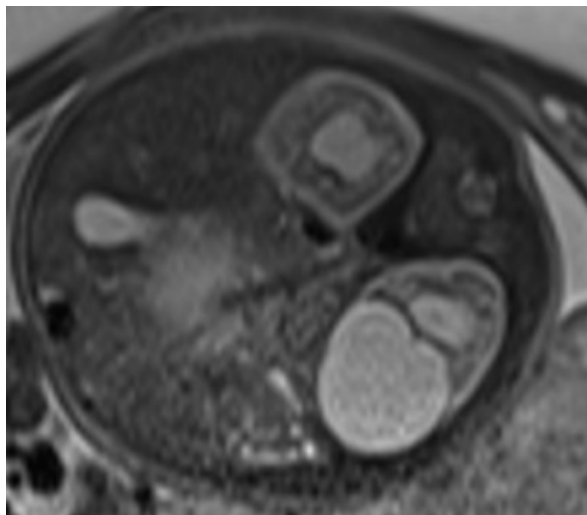
Weiterführend wurden die Diffusionswerte von Feten mit CAKUT mit den ADC - Werten bei nierengesunden Feten aus der Gesamtgruppe verglichen. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 11 zusammengefasst.

Diffusivität (mm ² /s)	CAKUT (n = 14)	Nierengesunde (n = 16)
B700ADC	1,03 - 2,99 x 10 ⁻³ (n = 14) Mittelwert 1,64 x 10 ⁻³ SD 0,61 x 10 ⁻³	0,67 - 2,14 x 10 ⁻³ (n = 11) Mittelwert 1,34 x 10 ⁻³ SD 0,37 x 10 ⁻³
B800ADC	1,30 - 1,75 x 10 ⁻³ (n = 3) Mittelwert 1,56 x 10 ⁻³ SD 0,23 x 10 ⁻³	1,22 - 2,74 x 10 ⁻³ (n = 6) Mittelwert 1,59 x 10 ⁻³ SD 0,58 x 10 ⁻³

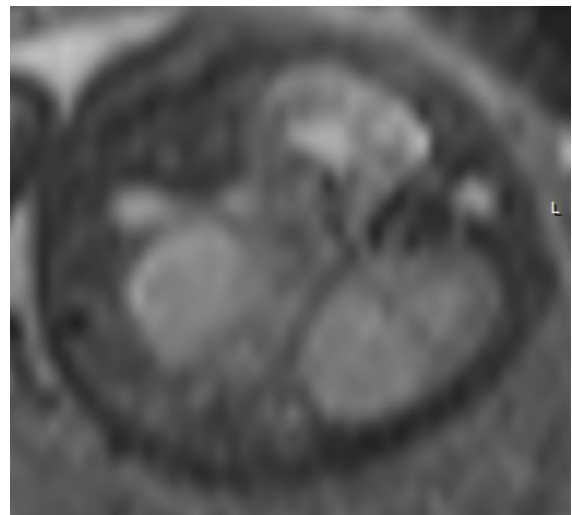
Tabelle 11: Diffusionswerte b = 700 s/mm² ADC und b = 800 s/mm² ADC in der Gesamtgruppe jeweils bei nierengesunden Feten (n = 16) und Feten mit CAKUT (n = 14).

Legende: ADC: Apparent Diffusion Coefficient, SD: Standardabweichung, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and genitourinary tract.

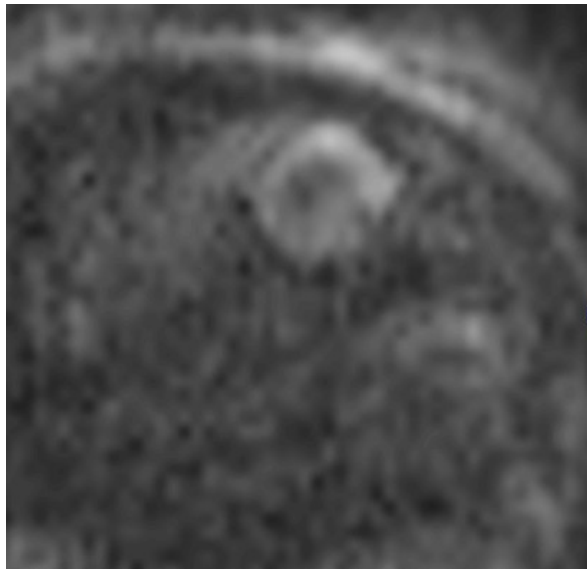
Aus der Gruppe der Feten mit CAKUT wurde ein Fetus mit beiden b - Werten untersucht, d. h. b-Wert von 700 als auch von 800 s/mm². Bei den nierengesunden Feten wurde bei drei Feten mit b-Werten von 700 und von 800 s/mm² gemessen. Aus der Tabelle kann man nachvollziehen, dass die B700ADC der Feten mit CAKUT höher als bei den Feten mit unauffälligem Nierenbefund sind (Abb. 14).



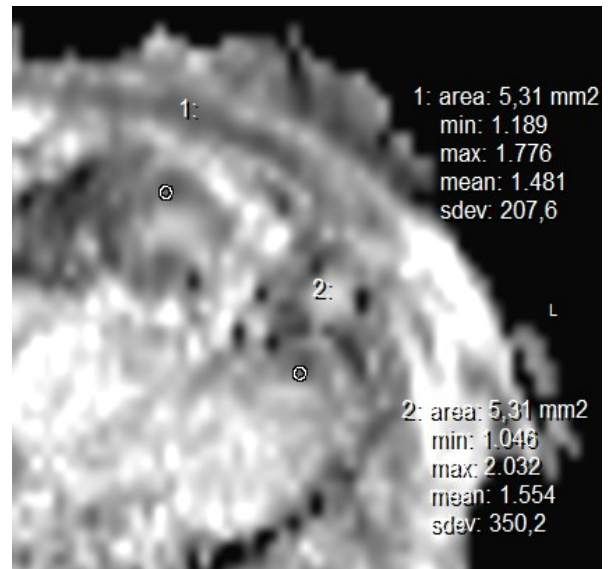
a)



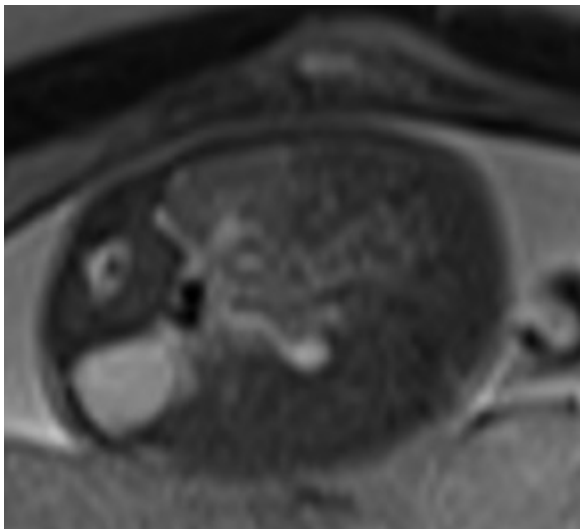
b)



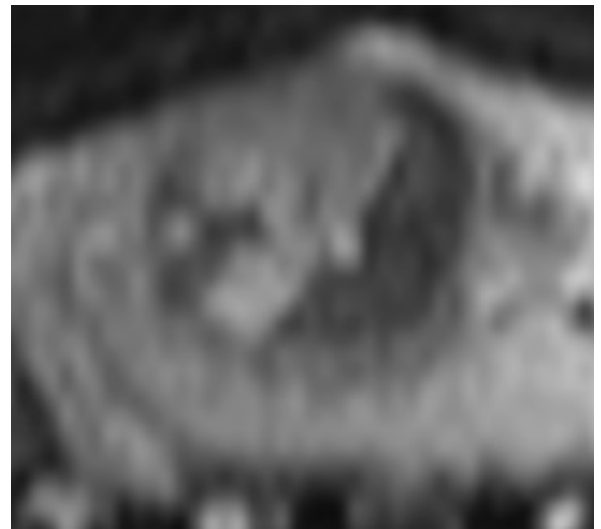
c)



d)



e)



f)

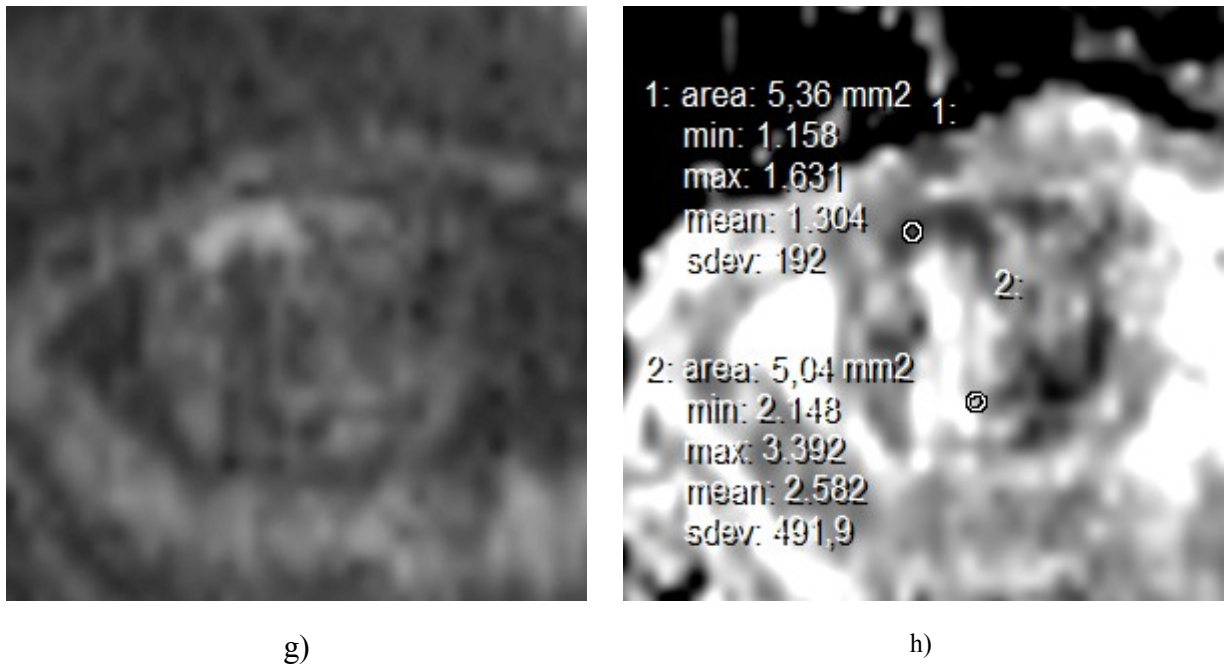


Abb.14 DWI – Sequenzen bei Feten mit CAKUT: a, e) T2 – HASTE - Sequenz, b, f) $b = 0 \text{ s/mm}^2$, c, g) $b = 700 \text{ s/mm}^2$, d, f) ROI – Platzierung und ADC – Ausmessung bei $b = 0, 700 \text{ s/mm}^2$.
Legende: DWI: Diffusion – weighted Imaging, ROI: Region of interest.
 Es sind die Bilder der zwei Feten mit zystischer Dysplasie der Nieren dargestellt (14a - d und 14e - h).

Da die Diffusionswerte von der Nierenstruktur abhängig sind, die sich während der Schwangerschaft wie oben genannt ändert, wurde danach versucht, den Mittelwert des MR - tomografisch gemessenen Gesamtnierenvolumens bds. mit den Diffusionsparametern der fetalen Niere zu korrelieren (Tabelle 12).

Nierenvolumen (ml)	B700ADCMW (mm^2/s)	B800ADCMW (mm^2/s)
NVolMw	-0,416	-0,513
Sig.	0,043	0,158
N	24	9

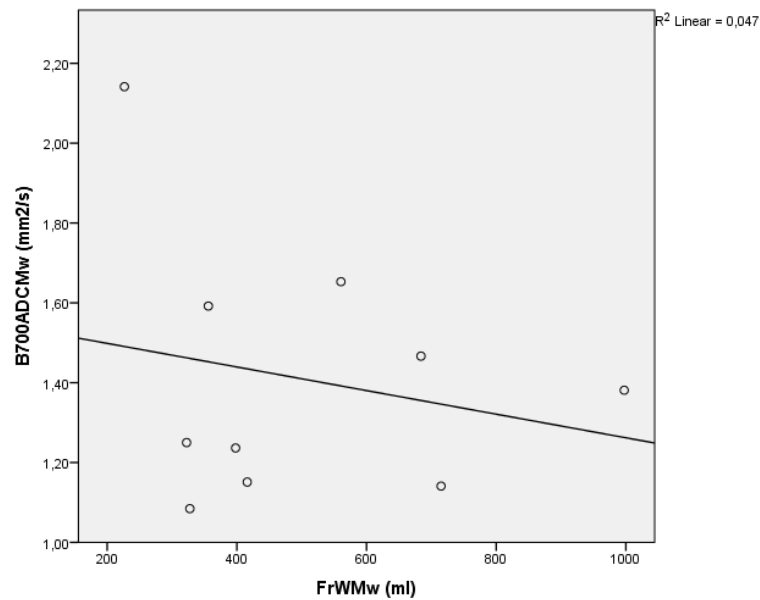
Tabelle 12: Pearson - Korrelation zwischen MR - tomografisch gemessenem Nierenvolumen und fetalen Nierendiffusionswerten in der Gesamtgruppe ($n = 29$).
Legende: ADC: Apparent Diffusion Coefficient, NVolMw: Nierenvolumenmittelwert, Sig: Signifikanz, N: Anzahl.

Die Anzahl (n) der Feten in der Gesamtgruppe mit dem gemessenen Gesamtnierenvolumen betrug 29, wobei ein Fetus mit Einnierigkeit ausgeschlossen wurde, um den Selection – Bias zu vermeiden. Es wurde bei 24 der verbliebenen Feten ein ADC – Wert bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ und bei 9 ein ADC – Wert bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$ gemessen. Bei 4 Feten wurden somit beide ADC – Werte

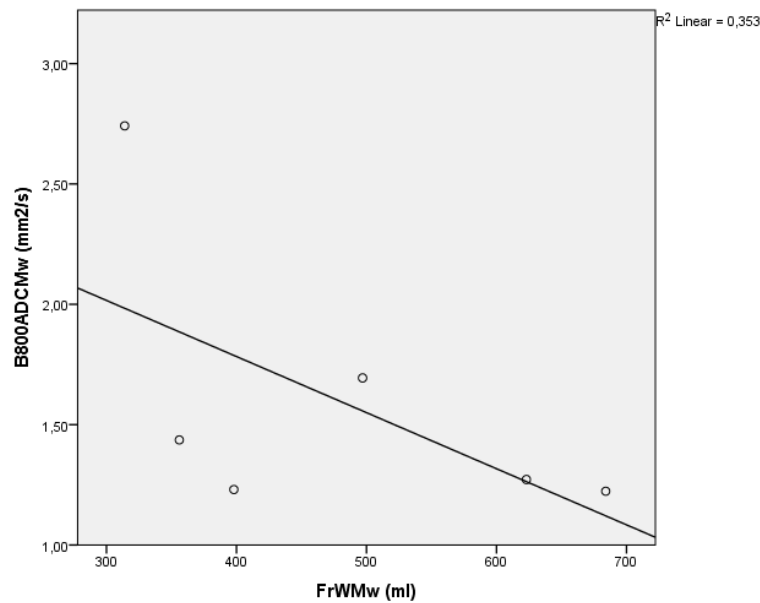
(sowohl bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ als auch bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$) gemessen. Die negative Korrelation in der Tabelle 12 war bei b - Wert von 700 s/mm^2 statistisch signifikant ($p < 0,05$). Somit ist von einem Trend zu sprechen, dass Feten mit pathologisch reduziertem Nierenvolumen tendentiell höhere ADC - Werte aufweisen.

Danach wurden die Korrelationskoeffizienten zwischen Gesamtnierenvolumen bds. und den Diffusionsparametern der fetalen Niere getrennt für Feten mit Nierenpathologien und nierengesunden Feten ausgerechnet. Der Pearson - Korrelationskoeffizient bei Feten mit CAKUT ($n = 13$, ein Fetus mit Einnierigkeit aus der Nierenvolumenanalyse ausgeschlossen) betrug jeweils $-0,210$ bei einem b - Wert von 700 s/mm^2 und $-0,615$ bei einem b - Wert von 800 s/mm^2 und war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Die fehlende statistische Signifikanz liegt wahrscheinlich an der geringeren Anzahl der Probandinnen. Bei Feten ohne Nierenpathologien ($n = 16$) konnte mit einem Pearson – Korrelationskoeffizient von $-0,541$ eine statistisch signifikante Korrelation zwischen ADC – Wert bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ und Gesamtnierenvolumen festgestellt werden ($p = 0,04$). Bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$ wurde in dieser Gruppe keine signifikante Korrelation zwischen Nierendiffusionswert der fetalen Niere und das Gesamtnierenvolumen festgestellt werden (Pearson – Korrelationskoeffizient $-0,006$, $p > 0,05$)

In den Abbildungen 15 – 18 sind die Ergebnisse der Fruchtwasservolumen- und Diffusivitätsbestimmungen bei Feten mit CAKUT in Punktwolkendiagrammen dargestellt. Dabei markiert eine gerade Anpassungslinie (Regressionsgerade) jeweils den Referenzfall, bei dem ein vorständig linearer Zusammenhang zwischen den beiden Messgrößen vorliegt. Es wurden keine Daten zu den Volumen- und Diffusivitätsmessungen bei nierengesunden Feten ermittelt, da bei den 15 Feten dieser Gruppe Erkrankungen vorliegen, die sich unabhängig von der fetalen Nierenfunktion auf die Fruchtwassermenge auswirken können (Tabelle 4, s. Kapitel 6.1).



a)



b)

Abb. 15: Punktwolkendiagramm der Korrelation von MR - tomografisch gemessener Fruchtwassermenge (FrWMw) und dem Diffusionskoeffizienten ADC bei Feten mit CAKUT (a, b): a) $b = 700 \text{ s/mm}^2$ ADC ($n = 10$), b) $b = 800 \text{ s/mm}^2$ ADC ($n = 6$).

Legende: ADC: Apparent Diffusion Coefficient
FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert

Es wurden bei den Feten mit CAKUT bei insgesamt 16 Schwangerschaften MR – Fruchtwasservolumina gemessen. Bei 10 Feten wurde der ADC – Wert bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ und bei 6 Feten bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$ erfasst. Aus der Abbildung 15 lässt sich ein schwacher negativer linearer Zusammenhang nachvollziehen. Dabei sind die Messpunkte relativ gleichmäßig von der Regressionsgerade gestreut.

Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse nach Pearson sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

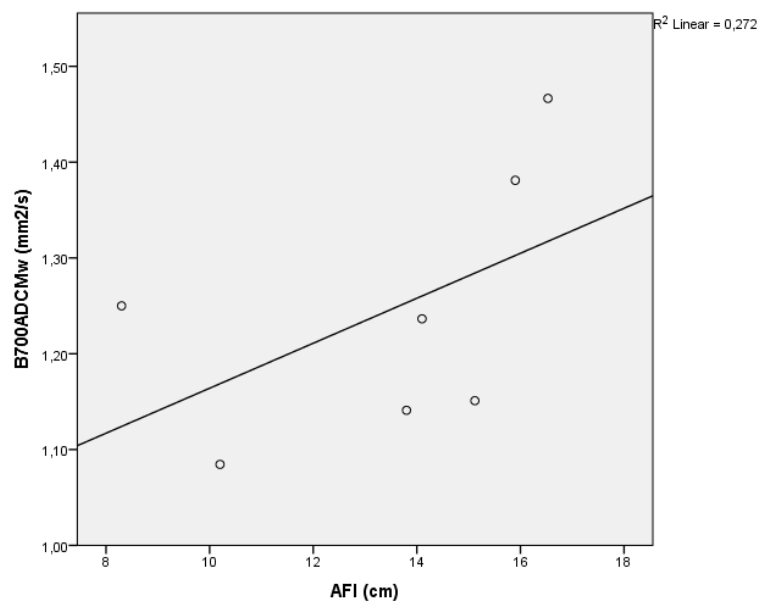
Fruchtwassermenge MRT (ml)		B700ADCMw (mm ² /s)	B800ADCMw (mm ² /s)
CAKUT	FrWMW	-0,218	-0,594
	Sig.	0,546	0,214
	N	10	6

Tabelle 13: Korrelation nach Pearson von MR - tomografisch erfaßtem Fruchtwasservolumen (FrWMw) und Nieren - Diffusivität (ADC) bei Feten mit CAKUT bei verschiedenen b - Werten: b = 700 s/mm² ADC und b = 800 s/mm² ADC.

Legende: ADCMW: Apparent Diffusion Coefficient Mittelwert,
FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert, Sig: Signifikanz, N: Anzahl.

Entsprechend Tabelle 13 ergibt sich, dass es zwischen fetaler Nierendiffusivität und MR - tomografisch bestimmter Fruchtwassermenge bei Feten mit CAKUT eine negative Korrelation gibt, wobei die Korrelation der B800 - ADC mit dem Fruchtwasservolumen höher als die bei einem b - Wert von 700 s/mm² ist. Eine statistische Signifikanz besteht nicht.

In der Abbildung 16 sind die Punktwolkendiagramme der Korrelation zwischen der sonographisch bestimmten Fruchtwassermenge und der fetalen Nierendiffusivität bei 7 Feten mit CAKUT dargestellt.



a)

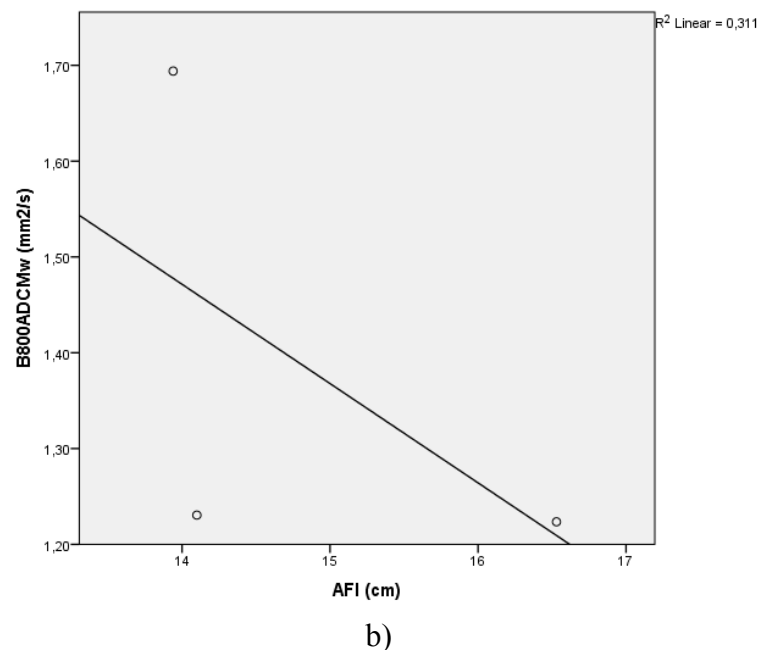


Abb. 16: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen mittels sonographischen Verfahrens gemessener Fruchtwassermenge (AFI) und Nierendiffusionswerten bei Feten mit CAKUT: a) $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ ($n = 7$), b) $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ ($n = 3$).
Legende: ADC: Apparent Diffusion Coefficient, AFI: Amniotic Fluid Index.

Bei den Feten mit Nierenpathologie wurde der AFI bei insgesamt 8 Schwangeren erhoben. Bei 6 von diesen Feten erfolgte die ADC - Bestimmung bei einem b - Wert von 700 s/mm^2 , bei 2 Feten mit einem b - Wert von 800 s/mm^2 und bei einem Feten sowohl bei 700 s/mm^2 als auch bei 800 s/mm^2 . Die Abbildung 16 zeigt einen positiven linearen Zusammenhang zwischen sonographisch bestimmter Fruchtwassermenge und Diffusivität bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ und einen negativen linearen Zusammenhang bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$.

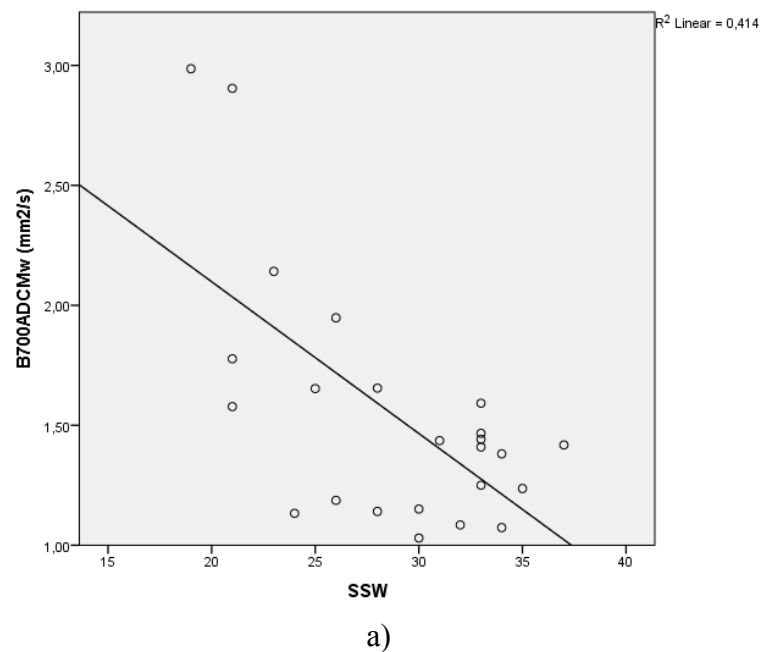
Die Ergebnisse der Pearson - Korrelationskoeffizienten zwischen AFI und Diffusivität ($b = 700$ bzw. $b = 800$) bei den Feten mit CAKUT sind in Tabelle 14 dargestellt.

Fruchtwassermenge Sonographie (cm)		B700ADCMw (mm ² /s)	B800ADCMw (mm ² /s)
CAKUT	AFI	0,522	-0,558
	Sig.	0,229	0,623
	N	7	3

Tabelle 14: Korrelation nach Pearson von sonographischem Fruchtwasserindex (AFI) und Nieren - Diffusivität (ADC) bei den Feten mit CAKUT bei verschiedenen b - Werten: $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ und $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$.
Legende: ADC: Apparent Diffusion Coefficient, Mw: Mittelwert, Sig: Signifikanz, N: Anzahl.

Aus Tabelle 14 kann man entnehmen, dass zwischen Diffusivität der fetalen Niere und sonographisch bestimmter Fruchtwassermenge keine signifikante Korrelation vorliegt ($p > 0,05$).

Anschließend wurden die Diffusionsparameter der fetalen Nieren mit weiteren fetalen Parametern korreliert. Es zeigte sich, dass es in der Gesamtgruppe eine negative Korrelation zwischen den Nierendiffusionsparametern und der Schwangerschaftswoche bzw. dem Gestationsalter besteht. Sie betrug für die Diffusivität bei einem b - Wert von 700 s/mm^2 $-0,653$ ($p < 0,01$) und bei einem b - Wert von 800 s/mm^2 $-0,465$ ($p = 0,207$). Das bedeutet, dass mit zunehmendem Gestationsalter die Diffusivität in der Niere abnimmt.



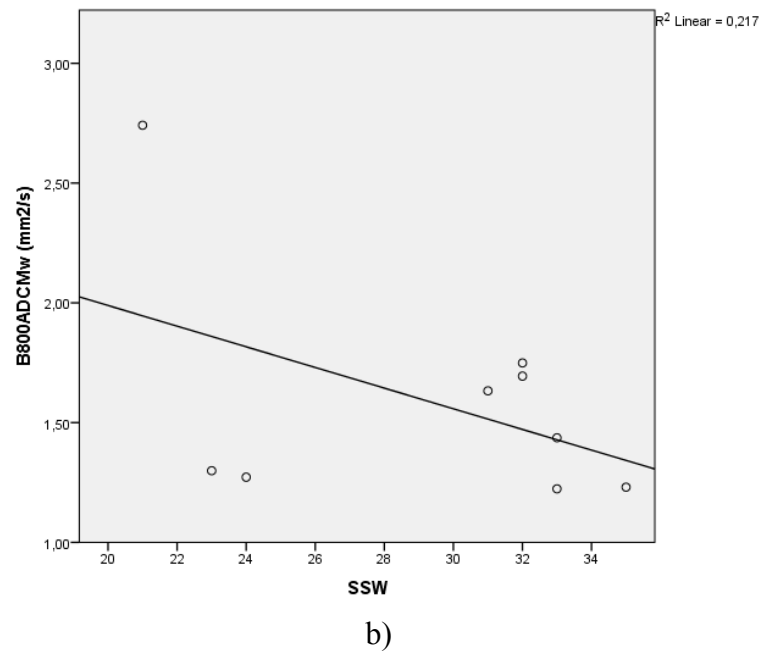


Abb. 17: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen der Schwangerschaftswoche und den gemessenen Nierendiffusionsparametern in den Gesamtgruppe: a) $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ ($n = 25$), b) $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ ($n = 9$).
Legende: B700ADCMw: Apparent Diffusion Coefficient Mittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche.

Die Abbildung 17 zeigt, dass es eine negative Korrelation zwischen den fetalen Nierendiffusionsparametern und der Schwangerschaftswoche gibt, wobei sie bei dem b - Wert von 700 s/mm^2 deutlicher und außerdem signifikant ist, was wahrscheinlich an der größeren Anzahl der Schwangerschaften liegt.

Es wurde eine signifikante positive Korrelation mit dem Pearson - Korrelationskoeffizienten $0,673$ ($p = 0$) zwischen dem Gestationsalter und dem fetalen Nierenvolumen gefunden (Abb. 18).

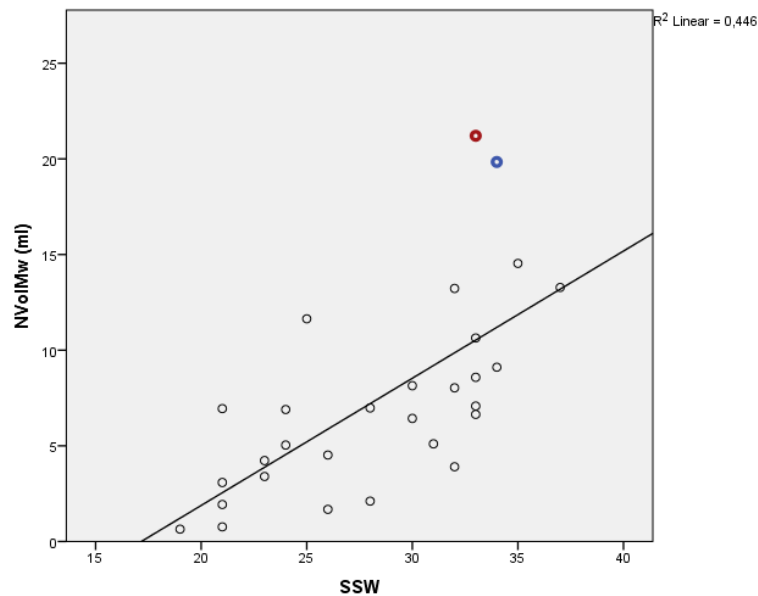
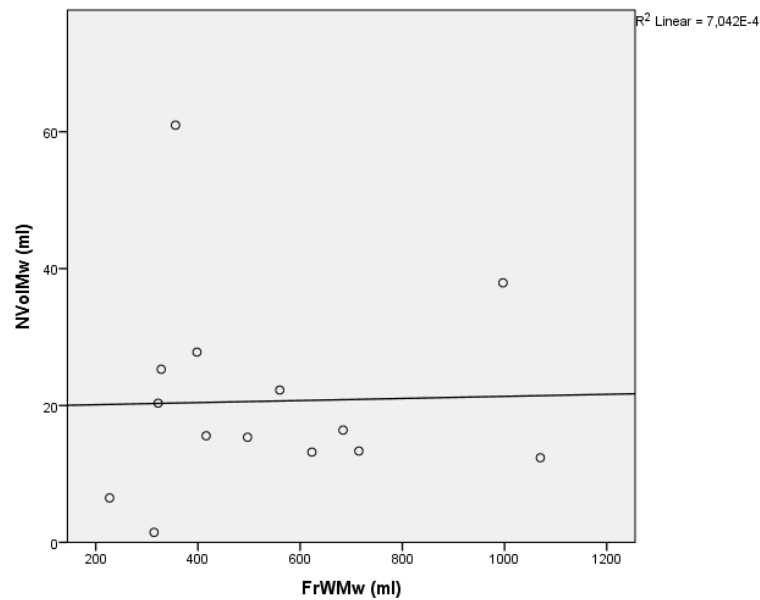


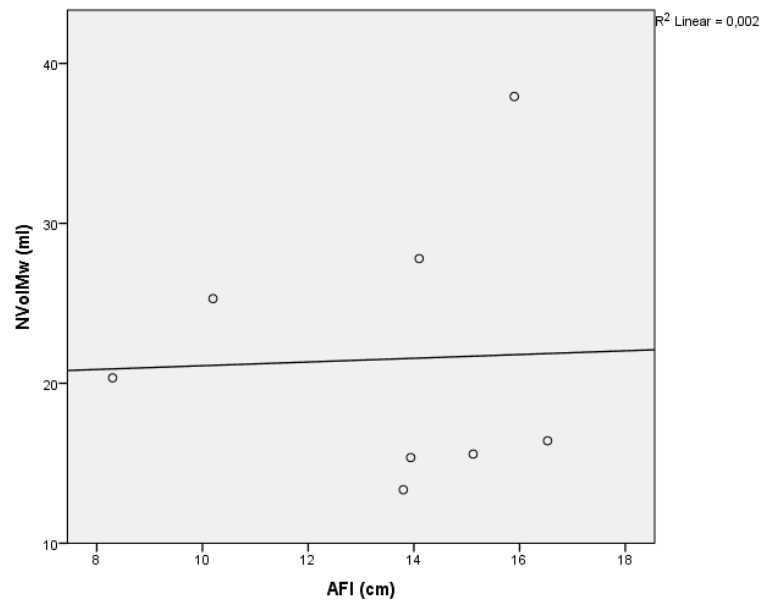
Abb. 18: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen der Schwangerschaftswoche und des gemessenen Nierenvolumens in der Gesamtgruppe (n = 29).
Legende: NVolMw: Nierenvolumenmittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche.
 Roter Kreis: Fetus mit subvesikaler Obstruktion der Harnwege mit Megazystitis und Erweiterung der beiden Harnleiter und des Nierenbeckens, blauer Kreis: Fetus mit bilateraler Pyelektasie.

Die zwei mit jeweils rot und blau markierten Ausreißer wiesen entweder eine ausgeprägte subvesikale Obstruktion der Harnwege mit Megazystitis und Erweiterung der beiden Harnleiter und des Nierenbeckens (rot) oder eine bilaterale Pyelektasie (blau) in der fetalen MRT auf, was zu einem konsekutiv größerem Nierenvolumen führte, zumal das Nierenparenchym nicht separat volumetriert werden konnte.

Es konnte bei den Feten mit CAKUT weder eine Korrelation von fetalem Nierenvolumen zu MR - tomografisch gemessenem Fruchtwasservolumen noch zu den AFI - Werte ermittelt werden (Abb. 19).



a)



b)

Abb. 19: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen dem MR - tomographisch gemessenen Nierenvolumen und a) MR - tomographisch gemessener Fruchtwassermenge bei den Feten mit CAKUT (n = 14), b) AFI bei den Feten mit CAKUT (n = 8).

Legende: AFI: Amniotic Fluid Index,
FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert,
NVolMw: Nierenvolumenmittelwert.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass bei Feten mit CAKUT keine signifikante Korrelation zwischen fetalen Nierendifusionsparametern und MR - tomografisch gemessenem Fruchtwasservolumen besteht. Es konnte in der Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation zwischen den fetalen Nierendifusionsparametern und dem fetalen Nierenvolumen ermittelt

werden. In der Gesamtgruppe konnte eine signifikante Korrelation zwischen fetalen Nierendiffusionsparametern und Gestationsalter nachgewiesen werden.

7.2.3. Nierenparenchyndicke und Weite des NBKS der fetalen Nieren

Es wurde in der Studie die Messung der fetalen Nierenparenchyndicke (a. p.) und die Weite des Nierenbeckenkelchsystems in der axialen Ebene ausgemessen. Die Daten sind in der Tabelle 15 zusammengefasst.

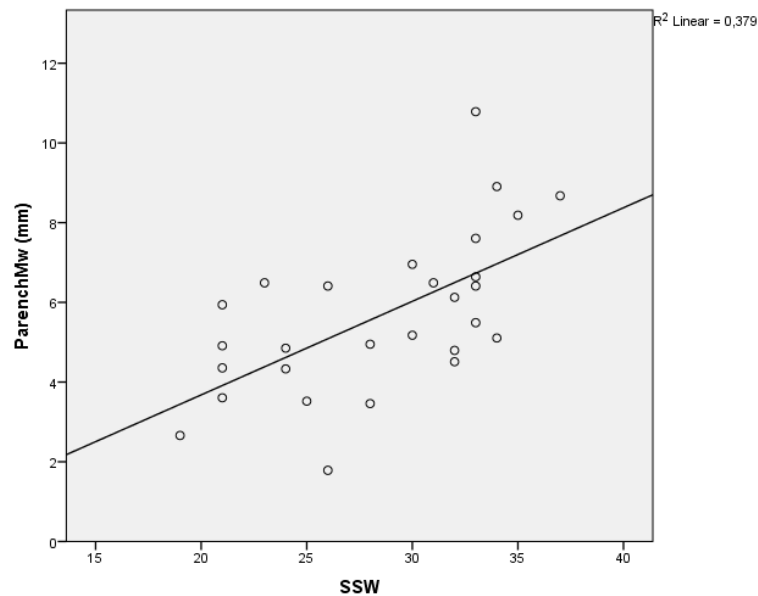
Parameter (cm)	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
ParenchMw	28	1,79	10,79	5,68	1,99
NBKSMw	28	1,68	8,08	4,06	1,71

Tabelle 15: MR - tomografisch gemessene Nierenparenchyndicke und die Weite des NBKS in der Gesamtgruppe (n = 28).

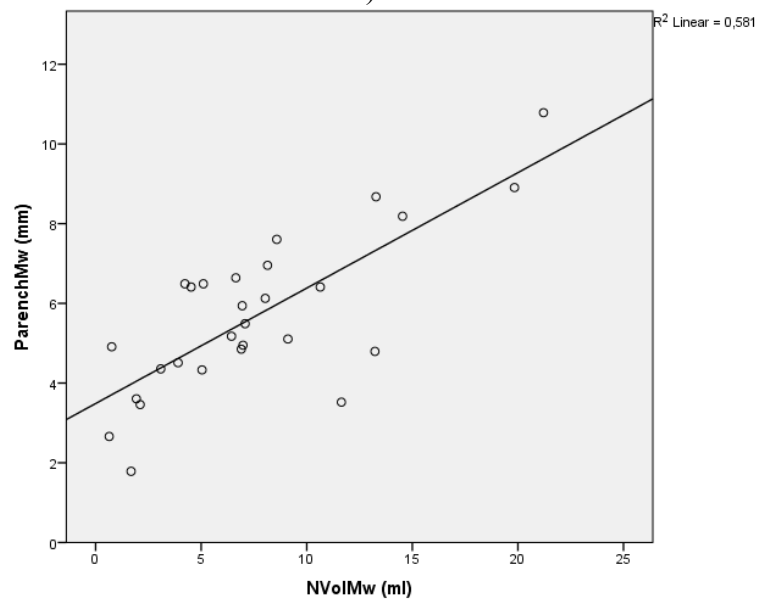
Legende: ParenchMw: Mittelwert der Parenchyndicke, NBKS: Nierenbeckenkelchsystem, NBKSMw: Mittelwert des Nierenbeckenkelchsystems, N: Anzahl, SD: Standardabweichung.

Es wurde in der Messung nur 28 Feten eingeschlossen, da bei einem Fetus eine Einnierigkeit vorlag und bei dem anderen Feten linke Niere multizystisch verändert war ohne Parenchyndnachweis.

Es konnte eine signifikante positive Korrelation zwischen Nierenparenchyndicke und Gestationsalter sowie Nierenparenchyndicke und Nierenvolumen nachgewiesen werden mit einem Pearson – Korrelationskoeffizient vom jeweils 0,62 und 0,76 ($p = 0$) (Abb. 20).



a)



b)

Abb. 20: Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen der MR - tomographisch gemessener Nierenparenchyndicke und a) Schwangerschaftswoche, b) Nierenvolumen in der Gesamtgruppe (n = 28).

Legende: NVolMw: Mittelwert des Nierenvolumens, ParenchMw: Mittelwert der Nierenparenchyndicke, SSW: Schwangerschaftswoche

Es wurde bei den Feten mit CAKUT keine signifikante Korrelation zwischen fetalen Nierenparenchyndicke und MR – tomographisch bzw. sonographisch gemessener Fruchtwassermenge nachgewiesen mit einem Pearson – Korrelationskoeffizient von jeweils - 0,032 und 0,078 ($p > 0,05$).

7.2.4. Multifaktorielle Varianzanalyse

Zum Abschluss der statistischen Auswertung wurde eine multifaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Dieses statistische Verfahren dient der Feststellung der Mittelwertunterschiede zwischen zwei oder mehreren Gruppen der Merkmalsträger. Das bedeutet, dass diese Varianzanalyse eine Aussage darüber geben wird, inwieweit sich die Gruppen bezüglich der abhängigen Variablen signifikant voneinander unterscheiden. Damit wird die Wirkung der verschiedenen Einflussfaktoren auf die MR - tomografisch gemessene Fruchtwassermenge und die Nierendiffusionswerte berechnet. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 16 dargestellt.

Abhängige Variable	Unabhängige Variable	R	R ²	Sig.
FrWMw	SSW	0,03	0,01	0,88
AFI	SSW	0,04	0,01	0,89
FrWMw	ParenchymMw	0,04	0,01	0,82
AFI	ParenchymMw	0,07	0,01	0,81
B700ADC	SSW	0,64	0,42	0,01
B800ADC	SSW	0,46	0,23	0,21
ParenchymMw	SSW	0,62	0,38	0,0
NBKSMw	SSW	0,53	0,28	0,01
FrWMw	NBKSMw	0,09	0,01	0,62
AFI	NBKSMw	0,05	0,01	0,84

Tabelle 16: Übersicht der einfaktoriellen, bzw. zweifaktoriellen Varianzanalyse der verschiedenen Parameter auf das MR - Fruchtwasservolumen und auf die Nierendiffusionswerte in der Gesamtgruppe (n = 30).

Legende: ADC: Apparent Diffusion Coefficient, AFI: Amniotic Fluid Index, CAKUT: congenital anomalies of the kidney and genitourinary tract, FrWMw: Fruchtwasservolumenmittelwert, SSW: Schwangerschaftswoche, ParenchymMw: Mittelwert der Parenchymdicke, Sig: Signifikanz, NBKSMw: Mittelwert der Größe des Nierenbeckenkelchsystems.

Aus der Tabelle 16 kann man entnehmen, dass das Gestationsalter den größten Einfluss ($R^2 = 0,42$) auf die fetalen ADC – Werte bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ hatte. B800ADC war weniger von den beiden Parametern abhängig ($R^2 = 0,23$). Die fetale Nierenparenchyndicke war vom Gestationsalter abhängig, hatte allerdings keinen Einfluss auf die MR – tomographisch oder sonographisch gemessene Fruchtwassermenge ($R^2 = 0,01$).

8 Diskussion

Die Studie wies eine gute Korrelation zwischen dem MR - tomografischen und dem sonographischen Verfahren der Fruchtwassermengenbestimmung auf. Die MR – Fruchtwasservolumetrie zeigte zwar im Vergleich zur sonographischen AFI – Bestimmung eine methodenbedingt höhere Messgenauigkeit, war allerdings mit einem deutlich höheren Zeitaufwand verbunden. Zwischen der MR – tomographisch gemessenen Fruchtwassermenge und den Diffusionswerten der fetalen Nieren konnte keine Beziehung nachgewiesen werden. Sowohl das fetale Nierenvolumen als auch die Nierenparenchyndicke nahmen mit dem steigenden Gestationsalter zu. Die Diffusivität im Nierenparenchym korrelierte negativ mit dem Nierenvolumen. Dabei wiesen Feten mit Nierenpathologie eine höhere Diffusivität auf.

8.1 Beurteilung der Fruchtwasservolumenmessungen

Die in der prospektiven Patientengruppe mittels MRT und Sonographie durchgeführten Fruchtwasservolumenmessungen dienten primär dem Ziel, die Korrelation zwischen den beiden Verfahren zu untersuchen.

Der Korrelationskoeffizient zwischen den sonographisch bestimmten AFI - Werten und den MR-tomografisch bestimmten Fruchtwasservolumina betrug 0,695 und war signifikant ($p < 0,05$). In der Vergleichsstudie von Zaretsky et al. (2004) erfolgte kein direkter Vergleich zwischen der MR – tomographisch und der sonographisch basierten Methode der Fruchtwasservolumetrie. In dieser Studie erfolgte eine Korrelation zwischen den sonographisch und MR - tomografisch erhobenen Volumina, die 3 Stunden vor der Sectio caesarea gemessen wurden, und der bei der Sectio gemessenen Fruchtwassermenge. Dabei zeigte sich, dass die MR – Fruchtwasservolumetrie im Vergleich zur sonographischen AFI - Bestimmung höher mit dem bei der Sectio gemessenen Fruchtwasservolumen korrelierte (Pearson – Koeffizient 0,84 vs 0,77) (Zaretsky et al. 2004). Es konnte in der vorliegenden Studie außerdem durch die Bestimmung des Fruchtwasservolumens in zwei senkrecht zueinander orientierten Ebenen mittels MRT der Rückschluss gezogen werden, dass die Messungen fast übereinstimmen und die Mehrheit der Messungen innerhalb der 5% - 95% Übereinstimmungsgrenzen lagen, was für eine sehr gute Messgenauigkeit bzw. Reproduzierbarkeit in beiden Ebenen spricht. Leider gibt es zu diesem Vergleich keine Daten in der Literatur. In der einzigen Studie mit einem vergleichbaren Design wurde das MR - Fruchtwasservolumen nur in einer (transversalen) Ebene gemessen (Zaretsky et

al. 2004). Dennoch scheint es gerechtfertigt, aufgrund der hohen Korrelation zwischen den Messergebnissen in den beiden Raumebenen, bei der MR - Fruchtwasservolumetrie künftig auf die Akquisition von einer der beiden Ebenen zu verzichten. Die MRT - Untersuchungszeit könnte verkürzt und die Belastung für die Schwangere somit reduziert werden.

Der in der prospektiven Patientengruppe sonographisch bestimmte AFI - Wert als Ausdruck des Fruchtwasservolumens lag im Bereich von 8,30 bis 17,20 cm mit einem Mittelwert von 13,60 cm (SD 2,46). Dieses Ergebnis stimmt mit den Messungen anderer Autoren überein (Horsager et al. 1994, Zaretsky et al. 2004), wobei das Gestationsalter in diesen Studien jenseits der 39. SSW lag. Der in dieser Studie bestimmte AFI - Mittelwert ist etwas höher als der von Magann et al. (2000) ermittelte Wert, welcher $10,4 \pm 4,2$ cm betrug. Allerdings wurden bei Magann et al. (2000) auch Frühschwangerschaften (ab 14. SSW) in die Analyse eingeschlossen, während in der aktuellen Studie Schwangerschaften ab der 19. SSW untersucht wurden. Der gemessene AFI - Bereich ist mit der unteren Grenze von 8,30 cm etwas niedriger als in der Studie von Hebbar et al. (2015), wo die Grenzen zwischen 11,7 - 17,3 cm lagen. Das lässt sich dadurch erklären, dass in der Untersuchung von Hebbar et al. (2015) Frauen in der 34. – 40. SSW und Mehrlingsschwangerschaften eingeschlossen waren. Der AFI – Bereich in der aktuellen Studie bei den Frauen in den höheren SSW allein (34. – 40. SSW) lag mit den Grenzen zwischen 12,8 – 16,31 cm nah an den in der Vergleichstudie von Hebbar et al. (2015) erhobenen AFI - Werten.

In der aktuellen Studie wurden zwischen dem AFI bzw. dem MR - Fruchtwasservolumen einerseits und dem Gestationsalter andererseits bei einem Pearson - Korrelationskoeffizienten von 0,038 (AFI) bzw. 0,028 (MR - Volumetrie) keine signifikanten Korrelationen festgestellt ($p > 0,05$). Fehlende Korrelationen zwischen AFI und Gestationsalter wurden auch in anderen Studien ermittelt (Ott 2005, Araujo Junior et al. 2014, Hebbar et al. 2015) (Abb. 1, s. Kapitel 4.1).

Die MR - tomografisch ermittelten Werte des Fruchtwasservolumens in dieser Studie lassen mit Rücksicht auf die oben genannte Standardabweichung anhand der Ergebnisse in Einzelfällen ein Oligo- bzw. Polyhydramnion vermuten, da ein Oligohydramnion definitionsgemäß bei Werten < 500 ml Fruchtwasservolumen bzw. ein Polyhydramnion bei Werten > 2000 ml Fruchtwasservolumen diagnostiziert werden kann (Desai 2007, Signore et al. 2009). Es wurde in der Studie von Zaretsky et al. (2004) nachgewiesen, dass es keinen Unterschied in der Detektion eines Oligohydramnion zwischen MR - basierter Methode und sonographischer AFI -

Bestimmung bei den drei verschiedenen Oligohydramnion - Grenzen (< 200 ml, < 350 ml, < 500 ml) gibt. In der gleichen Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass die Sensitivität des AFI mit abnehmendem Fruchtwasservolumen beim Oligohydramnion (< 500 ml, < 350 ml, < 200 ml) zurückgeht. In der Studie von Magann et al. (2000) wurden die Schwierigkeiten des AFI in der Diagnostik des Oligohydramnion bei $AFI < 5$ cm (Sensitivität 10 %, Spezifität 96 %) und des Polyhydramnion bei $AFI > 20$ cm (Sensitivität 29 %, Spezifität 97 %) nachgewiesen. In einer anderen früheren Studie konnte gezeigt werden, dass beim Oligohydramnion die AFI – Methode im Vergleich zur SDP - Methode die Fruchtwassermenge unterschätzt (76 Schwangerschaften vs. 32 Schwangerschaften), in deren Folge es zu unnötigen Geburtseinleitungen kommen könnte (Moore 1990). Begründet ist dies am ehesten durch die Ungenauigkeit der Volumenabschätzung mit dem AFI, was sich auch durch die geringe Reproduzierbarkeit der Messergebnisse bei geringem Volumen bestätigt (Magann et al. 2000). Aus diesem Grund wird für die sonographische Bestimmung der Fruchtwassermenge beim Oligohydramnion die Anwendung des SDP bevorzugt (Magann et al. 2007).

In der letzten aktuellen umfangreichen Studie von Magann et al. (2015) wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem AFI und dem als Goldstandard zu wertenden Verdünnungsverfahren bei 482 Schwangerschaften ermittelt, wobei der AFI - Bereich 5,1 - 20 cm eine bessere Korrelation als der Bereich 5,1 - 25 cm aufwies. Das bedeutet, dass beim Polyhydramnion eine schlechte Korrelation zur aktuellen Fruchtwassermenge besteht. Diese Schlussfolgerung unterstützen die Ergebnisse der früheren Studien von Chauhan et al. (1997) und von Magann et al. (2004). So wurde in der Studie von Chauhan et al. (1997) gezeigt, dass die Sensitivität des AFI von 25 cm bei der Diagnostik eines Polyhydramnion nur 30 % betrug. Anhand der Ergebnisse der aktuellen Studie ist davon auszugehen, dass AFI hoch mit MR – tomographisch bestimmter Fruchtwassermenge korreliert, wobei methodenbedingt die MRT eine höhere Messgenauigkeit hat, insbesondere dann, wenn die Fruchtwassermenge von der Norm abweicht. Inwiefern das prognostisch und klinisch relevant für den Schwangerschaftsausgang ist, sollte in zukünftigen Studien untersucht werden

8. 2 Beurteilung der Nierenbildung

Zur Beurteilung der Wertigkeit fetaler Nierenparameter wurden in der aktuellen Studie die quantitativen Diffusionsparameter der fetalen Niere (Diffusivität) und das Nierenvolumen ermittelt.

Es wurde bei den meisten Schwangerschaften ($n = 25$) die Diffusivität bei einem b - Wert von 700 s/mm^2 gemessen. Die Diffusivität (ADC) war im Durchschnitt mit $1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ etwas kleiner als bei der Messung mit einem b - Wert von 800 s/mm^2 (Tabelle 9, s. Kapitel 7.2.2). Es ist bekannt, dass mit steigendem b - Wert das Signal – zu – Rausch – Verhältnis im Bild reduziert wird und sich dadurch die Sensitivität gegenüber magnetischer Suszeptibilität, zu Bewegung und gegenüber anderen Artefakten erhöht (Colagrande et al. 2008, Battal et al. 2012). Deshalb ist es am wahrscheinlichsten, dass ein hierdurch verursachtes Signal - Bias zur geringen Erhöhung der Diffusivität bei dem b - Wert von 800 s/mm^2 in dieser Studie geführt hat. Die anderen Studien, in denen die fetale Nierendiffusivität Gegenstand der Untersuchung war, wurden mit maximalen b - Werten von 700 s/mm^2 und minimalen b - Werten von 0, 50, 200 bzw. 350 s/mm^2 durchgeführt (Witzani et al. 2006, Chaumoitre et al. 2007, Savelli et al. 2007, Manganaro et al. 2009, Cecchelli et al. 2015). Durch die Erhöhung der Diffusivität (ADC - Wert) bei steigendem b - Wert kann man die Tatsache erklären, dass die Diffusionswerte bei nierengesunden Feten in der aktuellen Studie höher waren als die Werte von nierengesunden Feten in der Studie von Chaumoitre et al. (2007) ($1,1 - 1,8 \text{ s/mm}^2$), weil dort die ADC - Werte nur bis $b = 350 \text{ s/mm}^2$ erhoben wurden. Der B700ADC von $0,67 - 2,14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bei nierengesunden Feten in dieser Studie war allerdings etwas höher als in der Studie von Witzani et al. (2006) ($0,74 - 1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und von Manganaro et al. (2009) ($0,99 - 1,62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$). Bei diesen beiden Studien wurden im Vergleich zur aktuellen Studie auch Frauen mit frühen SSW eingeschlossen (16. – 39. SSW bei Witzani et al. (2006) und 17. – 40 bei Manganaro et al. (2009)), was allerdings die höhere ADC – Werte bei $b = 700 \text{ s/mm}^2$ in der aktuellen Studie nicht ausreichend erklären kann, da mit steigendem Gestationsalter prinzipiell die ADC – Werte abnehmen (Witzani et al. 2006).

Die Diffusivität (Diffusionskoeffizient ADC) der Nieren bei Feten mit CAKUT war in dieser Studie höher als bei nierengesunden Feten. Bei Chaumoitre et al. (2007) zeigten von 6 Feten mit einer Nierenpathologie (3 Feten mit Nephropathie und 3 Feten mit Dilatation des harnableitenden Systems) 4 Feten erhöhte ADC – Werte bei einem b - Wert von 300 s/mm^2 . Im Gegensatz dazu war in einer anderen Studie von Savelli et al. (2007) die Diffusivität bei 15 Feten mit CAKUT mit $1,14 \pm 0,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ etwas niedriger als bei Nierengesunden ($1,16 \pm 0,07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) (b - Wert von 700 s/mm^2). In einer aktuellen Studie von Cecchelli et al. (2015) wiesen die Feten mit CAKUT einen erhöhten ADC (Diffusivität) auf (b - Wert von 700 s/mm^2). Der Anstieg der Diffusionswerte bei Feten mit CAKUT liegt wahrscheinlich daran, dass bei Fehlbildungen die glomeruläre Dichte im Vergleich zu nierengesunden Feten verändert ist

(insbesondere bei Dysplasien), wodurch eine erhöhte Diffusivität resultiert (Gómez Huertas et al. 2016). Es gibt derzeit noch keine fetalen MR - Studien, die sich mit dieser Problematik bei Feten mit CAKUT beschäftigt haben. Allerdings gibt es bereits einige Untersuchungen bei Erwachsenen und Kindern zur Diffusivität bei Nierenerkrankungen. So ist die Diffusivität im Nierenparenchym bei Neugeborenen mit kongenitaler Hydronephrose niedriger als bei nierengesunden Feten (Lin et al. 2014). Es konnte bei Erwachsenen mit einer chronischen Nierenerkrankung eine negative Korrelation zwischen ADC - Werten und dem Grad der Erkrankung nachgewiesen werden (Goyal et al. 2012, Sivrioglu 2013). Generell gilt, dass die fetalen ADC - Werte bei nierengesunden Feten niedriger sind als bei Neugeborenen (Witzani et al. 2006, Lin et al. 2014). In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu wissen, wie sich die ADC - Werte der gesunden fetalen Niere während der Schwangerschaft ändern. Hierzu gibt es bislang keine ausreichend umfangreichen Daten. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass zwischen den ADC - Werten bei b - Werten von 700 und 800 s/mm² und dem Gestationsalter eine negative Korrelation besteht, die bei einem b - Wert von 700 s/mm² signifikant war (Abb. 17, s. Kapitel 7.2.2). Die Senkung des ADC mit steigendem Gestationsalter lässt sich dadurch erklären, dass die Glomeruladichte und die zelluläre Dichte mit dem steigenden Gestationsalter zunehmen, was zur Erniedrigung der Diffusivität führt (Witzani et al. 2006). Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (Chaumoitre et al. 2007, Savelli et al. 2007, Manganaro et al. 2009). Dabei wurden in diesen Studien unterschiedliche Diffusionswerte verwendet: b = 0, 700 s/mm² bei Witzani et al. (2006); b = 0, 50, 200, 350 s/mm² bei Chaumoitre et al. (2007); und b = 0, 200, 700 s/mm² bei Savelli et al. (2007) und Manganaro et al. (2009). Eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Gestationsalter und den Nierendiffusionswerten trotz unterschiedlicher b - Faktoren weist darauf hin, dass die fetalen Nierendiffusionswerte insgesamt gut reproduzierbar sind. Da die Diffusivität im fetalen Nierenparenchym mit zunehmendem Gestationsalter abnimmt und bei Feten mit CAKUT oft erhöhte ADC - Werte gemessen werden, kann geschlussfolgert werden, dass der ADC im fetalen Nierenparenchym ein möglicher Parameter für die fetale Nierenfunktion sein kann. Bei Erwachsenen wird der Diffusionswert als Ausdruck der Glomeruladichte schon erfolgreich in der Diagnostik der renalen Funktion eingesetzt (Goyal et al. 2012, Ebrahimi et al. 2014, Fan et al. 2015). So konnte z. B. eine signifikante positive Korrelation zwischen ADC und GFR bei 110 Erwachsenen mit und ohne Nierenpathologien gezeigt werden (r = 0,709) (Xu et al. 2007).

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass es bei den Feten mit Nierenpathologien keine signifikante Korrelation zwischen der Diffusivität bei b - Werten von 700 bzw. 800 s/mm²

und der MR - tomografisch ermittelten Fruchtwassermenge gibt. Eine Korrelation zwischen beiden Parametern wäre allerdings zu erwarten, weil die Urinausscheidung über funktionstüchtige fetale Nieren maßgeblich zur Fruchtwasserproduktion beiträgt (Padubidri und Anand 2006). So konnte in einer Studie gezeigt werden, dass sich bei 38 Feten mit hypoplastischen Nieren in 88 % der Fälle ein Oligohydramnion entwickelte (Spaggiari et al. 2013). In der vorliegenden Arbeit und in den Studien von Chaumoitre et al. (2007) und Ceccelli et al. (2015) wiesen die Feten mit CAKUT eine erhöhte Nierenparenchym - Diffusivität (relativ höherer ADC) im Vergleich zu Nierengesunden auf. Wenn man annimmt, dass der ADC - Wert bei Feten wie auch bei Erwachsenen als Ausdruck der Glomeruladichte und Nierenfunktion dienen kann, so ist eine negative Korrelation zwischen Nierendiffusionswerten und Fruchtwasservolumen bei Feten mit CAKUT zu erklären. In der vorliegenden Studie war die Korrelation allerdings statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$). Es lässt sich vermuten, dass der Grund der fehlenden Signifikanz zwischen fetalen Nierendiffusionswerten und MR - Fruchtwasservolumen an der relativ geringen Anzahl an Schwangerschaften in der Studie liegt. Zum Zeitpunkt der Studie gab es keine vergleichbaren Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen haben.

Die Korrelation zwischen AFI und ADC – Wert bei Feten mit CAKUT, die mit variierten b - Werten von $b = 700$ bzw. 800 s/mm^2 untersucht wurden, lag bei $0,522 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bzw. bei $0,558 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dies war auch nicht signifikant, allerdings war die Korrelation bei höherem b - Wert deutlich geringer (Tabelle 14, Kapitel 7.2.2). Bei der Betrachtung der Pearson - Korrelationskoeffizienten zwischen ADC – Wert bei $b = 800 \text{ s/mm}^2$ und AFI sowie MR – Fruchtwasservolumen bei den Feten mit Nierenpathologien fällt auf, dass der Betrag der Korrelation stärker als bei einem $b = 700 \text{ s/mm}^2$ ist. Die geringe Stichprobengröße ($n = 3$ bzw. $n = 7$) lässt hier allerdings keine ausreichend sichere Aussage zu. Weitere Studien mit einer höheren Anzahl von Schwangerschaften sind somit erforderlich, um die Signifikanz der Beobachtung zu überprüfen, dass Diffusionsmessungen mit einem b - Wert von 800 s/mm^2 besser geeignet sind, um Feten mit CAKUT von nierengesunden Feten zu differenzieren. Bis jetzt wurden noch keine Studien mit B800ADC der fetalen Nieren publiziert. Frühere Studien bei Erwachsenen mit $b = 0$ und $b = 800 \text{ s/mm}^2$ zeigten eine bessere Reflektion der aktuellen ADC - Werte des renalen Parenchyms und der renalen Läsionen als Untersuchungen mit b - Werten von 400 s/mm^2 (Zhang et al. 2010, Wang et al. 2015). In einer Studie bei Kindern wurde beobachtet, dass eine Erhöhung des b - Wertes ($b = 0, 500$ und 1000 s/mm^2) zu einer deutlich verbesserten Kontrastierung der ischämischen Läsionen im Gehirn führt (Roberts und Schwartz 2007). Zur

Entwicklung der fetalen Lunge gibt es einige Studien mit b – Werten von jeweils 700 s/mm² und 1000 s/mm², die zwischen dem fetalen Lungenvolumen und der Diffusivität keine Korrelation herstellen konnten (Balassy et al. 2008, Lee et al. 2009). Grundsätzlich sollte beachtet werden, dass bei zu niedrigem b - Wert die Diffusionssensitivität sinkt, was zu einer Unterschätzung des ADC - Wertes führen kann. Wird allerdings ein zu hoher b - Wert gewählt, kann die Signaldämpfung und Signalintensität unterhalb des Systemrauschens sinken (Lee et al. 2009).

Im Vergleich zur Studie von Michielsen et al. (2010), wo die MR - Volumetrie der Nieren bei 240 Feten durchgeführt wurde, war der Schwankungsbereich der Nierenvolumina in der aktuellen Studie etwas größer (Tabelle 8, Kapitel 7.2.2). Bei Michielsen et al. (2010) wurden allerdings nur nierengesunde Feten in die Studie eingeschlossen, während in der aktuellen Studie in der Gesamtgruppe auch Feten mit Nierenpathologien untersucht und analysiert wurden (Tabelle 10). Die höheren Nierenvolumenwerte bei Feten mit CAKUT in der aktuellen Studie sind dadurch erklärbar, dass bei Feten mit CAKUT die betroffene Niere vergrößert war, weil bei der Mehrheit dieser Feten eine relevante Harntransportstörung und bei einem dieser Feten eine multizystische Niere vorlag. In einer früheren Studie von Chaumoitre et al. (2007) wurden zwar die Feten mit CAKUT eingeschlossen ($n = 10$ von insgesamt 51), allerdings wurden nur die Daten der Nierenvolumetrie zu nierengesunden Feten publiziert. In dieser Gruppe wurde kein Unterschied zwischen dem Volumen der rechten und der linken Niere festgestellt.

In der aktuellen Studie wurde in der Gesamtgruppe eine signifikante negative Korrelation zwischen der Diffusivität im Nierenparenchym und dem fetalen Nierenvolumen festgestellt ($p < 0,05$). Dieses Ergebnis war zu erwarten, weil aus der Literatur bekannt ist, dass mit steigendem Gestationsalter das Volumen sowie die Glomeruladichte (Witzani et al. 2006) und Isotropie in der Niere zunimmt. Das Ausmaß der Diffusion im Parenchym wird dadurch entsprechend eingeschränkt (Chitty und Altman 2003, Thoeny et al. 2005) und der ADC sinkt. Es konnte außerdem in der aktuellen Untersuchung für nierengesunde Feten eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem ADC – Wert bei $b = 700$ s/mm² und dem Gesamtnierenvolumen festgestellt werden ($p = 0,05$). Bei Feten mit CAKUT war die negative Korrelation statistisch nicht signifikant. Die fehlende Signifikanz kann a. e. dadurch erklärt werden, dass nur 14 Feten mit CAKUT in die Studie einbezogen waren. Es sind daher Studien mit einer größeren Anzahl von Schwangerschaften erforderlich, um diesen Nachweis anzutreten.

Aufgrund der Tatsache, dass in dieser Studie die Volumina fetaler Nieren signifikant negativ mit der fetalen Nierendiffusivität korrelierten, war es interessant zu untersuchen, ob die fetalen

Nierenvolumina auch negativ mit der Fruchtwassermenge korrelieren. Bei einem Pearson - Koeffizienten von 0,07 ($p = 0,79$) bzw. 0,05 ($p = 0,86$) wurde keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem fetalen Nierenvolumen und der MR - tomografisch bzw. sonographisch gemessenen Fruchtwassermenge bei den Feten mit CAKUT nachgewiesen, weil bei den Nierenpathologien der Anzahl bzw. die Funktion der Nephronen gestört ist, was auf die Fruchtwassermenge auswirkt und z. B. zum Oligohydramnion führen können (Beall et al. 2007). Im Gegensatz dazu konnte in einer Studie von Verburg et al. (2007) eine signifikante Korrelation zwischen sonographisch gemessenen Single Deepest Pocket (SDP) und fetalem Nierenvolumen nachgewiesen werden. Allerdings wurden in dieser Studie nur nierengesunden Feten und Frauen mit höheren Schwangerschaftswochen einbezogen – einem Zeitraum, in dem das maximale Nierenwachstum mit entsprechender Volumenzunahme stattfindet (Yoshizaki et al. 2013). Es sind derzeit noch keine Studien publiziert, die sich mit der Problematik des Zusammenhangs zwischen den MR - tomografisch basierten Nierenvolumina und der Fruchtwasservolumetrie bei Feten beschäftigt haben. In einer Studie zur MR - tomografischen Nierenvolumetrie bei Erwachsenen wurde gezeigt, dass es einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem MR - tomografisch gemessenen Nierenvolumen und der glomerulären Filtrationsrate (GFR) gibt (Gandy et al. 2007). Die Volumenabschätzung der Nieren in der fetalen MRT mit einer möglichst exakten Bestimmung der Diameter (Breite, Tiefe, Länge) ist aufgrund der geringen Größe nur eingeschränkt möglich. Die hier vorliegende Studie läßt zwar eine grobe Abgrenzung der Nieren in den Diffusionsmessungen und in den TRUFI - Sequenzen zu; für eine Volumetrie wäre aber eine räumlich höher auflösende Sequenz, bestenfalls eine 3D - Sequenz, notwendig gewesen. Aufgrund einer dann erforderlichen längeren Meßzeit war dies im Rahmen dieser Studie nicht möglich.

Die fehlende Korrelation zwischen dem fetalen Nierenvolumen und dem MR - tomografisch gemessenen Fruchtwasservolumen sowie dem AFI bei den Feten mit CAKUT in der aktuellen Studie ist am ehesten dadurch erklärbar, dass ein großes Nierenvolumen nicht immer auf eine gute Nierenfunktion hinweist, wie z. B. bei der MCKD (Medullary cystic kidney disease) oder bei hochgradiger Harntransportstörung (Taal et al. 2012). Die zweite Erklärung der fehlenden statistischen Signifikanz wäre, dass bei der MR – tomographisch basierten Nierenvolumetrie nicht das funktionstüchtige Volumen gemessen wurde, sondern die gesamte Niere, also mit dem NBKS. So ist z. B. bei polyzystischen Nieren oder bei der hochgradigen HTS schwer zu erfassen, wo die Grenze zwischen der Niere und dem NBKS liegt. Außerdem war in einem Fall die Niere durch ihre Lage nur schwer erfassbar. Diese Schlussfolgerungen unterstützen die

Ergebnisse der Studie von Nam et al. (2009), in der bei 16 Feten mit Hydronephrose gezeigt wurde, dass es keine Korrelation zwischen der antenatalen Volumenbestimmung mittels 3D - Ultrasonographie der fetalen Nieren und der Nierenfunktion gibt ($r = 0,195$).

Das MR - tomografisch bestimmte fetale Nierenvolumen von Feten in der Gesamtgruppe korrelierte in der vorliegenden Studie positiv mit dem Gestationsalter ($p = 0$) (Abb. 18, s. Kapitel 7.2.2); während der Schwangerschaft nahm das Nierenvolumen zu. Dieses Ergebnis stimmt mit Messungen anderer Autoren überein, wo das Nierenvolumen sowohl MR - tomografisch anhand der T2 - gewichteten Sequenzen (Meersschaert et al. 2007), als auch sonographisch (Yu et al. 2000, Chitty und Altman 2003, van Vuuren et al. 2012) gemessen wurde. In einer früheren sonographisch basierten Studie wurde allerdings gezeigt, dass die fetalen Nierenvolumenwerte in den höheren Schwangerschaftswochen eher konstant bleiben (Chitty und Altman 2003). In allen drei Vergleichsstudien wurden die Werte bei nierengesunden Feten ausgemessen, während in der aktuellen Studie 46 % der Feten eine Nierenpathologie im Rahmen der CAKUT aufwiesen. Es konnte außerdem eine signifikante positive Korrelation zwischen fetalen Nierenparenchymdicke und Gestationsalter bzw. fetalen Nierenvolumen mit einem Pearson – Korrelationskoeffizient von 0,62 bzw. 0,76 gezeigt werden ($p = 0$) (Abb. 20, s. Kapitel 7.2.3). Dieses Ergebnis stimmt mit denen von anderen Autoren überein (Chitty und Altman 2003, van Vuuren et al. 2012). Bekannt ist, dass die Blutzirkulation und die Glomeruladichte während der Schwangerschaft zunehmen (Witzani et al. 2006).

Zum Schluss dieser Studie wurde eine Multivarianzanalyse durchgeführt, um zu beurteilen, in welchem Ausmaß die Fruchtwassermenge bzw. die fetale Nierendiffusivität durch verschiedene Faktoren, wie z. B. Gestationsalter und Nierenparenchymdicke beeinflusst werden. Die Nierendiffusionswerte sind vom Gestationsalter abhängig, wobei dieser Zusammenhang bei einem b - Wert von 700 s/mm² statisch signifikant ist ($p = 0,01$). Die fetale Nierenparenchymdicke ist ebenfalls vom Gestationsalter abhängig, hat allerdings keinen Einfluss auf die MR – tomographisch oder sonographisch gemessene Fruchtwassermenge ($R^2 = 0,01$). Zwischen dem Gestationsalter und der Weite des NBKS bei Feten besteht entsprechend der Analyse ein Zusammenhang ($R^2 = 0,28$). Es resultiert eine signifikant positive Korrelation zwischen beiden Parametern, in der aktuellen Studie bei den Feten ohne CAKUT mit einem Pearson – Korrelationskoeffizienten von 0,53 ($p = 0,01$). Dieses Ergebniss stimmt mit den Ergebnissen von anderen Autoren überein (Chitty und Altman 2003, van Vuuren et al. 2012).

Zusammenfassend lässt sich die fetale MRT bei der Analyse der fetalen Nieren als eine ergänzende Modalität mit einem ausgezeichneten Gewebekontrast in unklaren Fällen oder bei nicht eindeutigen sonographischen Befunden anwenden (Cassart et al. 2004, Abdelazim und Belal 2013). So ist z. B. die Sensitivität des Ultraschalls in der Diagnostik von fetalen Anomalien insbesondere beim Oligohydramnion, aber auch beim Polyhydramnion deutlich eingeschränkt (Poutamo et al. 2000). Dank der diffusionsgewichteten Bildgebung ist das Potenzial der fetalen MRT sehr hoch: sie gestattet neben der anatomischen Zuordnung eine funktionelle Beurteilung der Organe, was beispielsweise zur Evaluation der Nieren bei Feten mit CAKUT angewendet werden kann (Chaumoitre et al. 2007, Savelli et al. 2007, Cecchelli et al. 2015). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Diffusionsuntersuchung mit einem b - Wert von 700 s/mm^2 eine höhere Diskriminationsfähigkeit zwischen Feten mit und ohne CAKUT aufweist. Es sind umfangreichere Studien zur Nierendiffusion bei nierengesunden Feten und bei Feten mit CAKUT anzustreben, um die Diffusivität fetaler Nieren ebenfalls wie bei Erwachsenen und Kindern als Surrogatmarker der fetalen Nierenfunktion zu untersuchen. Dabei sollten diese Studien eine größere Anzahl an Schwangerschaften umfassen und mit höheren b - Werten (800 s/mm^2) durchgeführt werden, um zu beurteilen, ob eine Bestimmung der höheren Diffusionswerte bei Feten in der Nierendiagnostik genauso vorteilhaft ist wie bei Erwachsenen.

8.3 Methode der MR - Fruchtwasservolumenmessung

Bislang wurde nur eine Studie über die MR - tomografisch basierte Fruchtwasservolumetrie publiziert (Zaretsky et al. 2004). In dieser Studie haben die Autoren bei 80 Schwangeren anhand der MR - Datensätze von dem in jeder Schicht manuell bestimmten Uterusvolumen das manuell bestimmte fetale Volumen subtrahiert. Die Analyse erfolgte anhand axialer Schichten. Das Verfahren in der Studie von Zaretsky et al. (2004) hatte den Nachteil, dass die Nabelschnur mit in die Messung eingeschlossen wurde, sodass das Fruchtwasservolumen methodisch bedingt überschätzt wurde. Aufgrund der Tatsache, dass in der hier vorliegenden Studie die Korrelation zwischen zwei Methoden der Fruchtwasserbestimmung untersucht werden sollte, musste die Genauigkeit der MR - Fruchtwasservolumenmessungen so hoch wie möglich sein. Es wurde deshalb beschlossen, ein eigenes manuelles Verfahren zu etablieren, bei dem die Nabelschnur im Gegensatz zur Studie von Zaretsky et al. (2004) nicht mit erfasst wurde. In beiden Studien wurde die Rolle der Fruchtwasservolumenmessung mit oder ohne Nabelschnur auf das Outcome der Feten nicht untersucht.

In der Literatur gibt es einige Studien zur semiautomatischen MR – Volumetrie fetaler Organe, z. B. des fetalen Gehirns und der fetalen Lunge (Gholipour et al. 2011, Berger-Kulemann et al. 2015, Rubesova 2016). Die semiautomatische Methode ist zeitsparend (Gholipour et al. 2011). Allerdings stellt die Markierung der Amnionflüssigkeit in einem MR – Datensatz im Gegensatz z. B. zur Lungenmarkierung eine schwierigere Aufgabe dar, da das Fruchtwasser nicht über eine klar definierte Form verfügt. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie keine semiautomatische Methode eingesetzt.

Es wurden für die Auswertung die TRUFI – Sequenzen ausgewählt. Sie erlauben aufgrund des hohen Kontrastunterschiedes eine gute Differenzierung zwischen dem in dieser Sequenz hellen Fruchtwasser und den abzugrenzenden Strukturen (Fetus, Plazenta, Uterus, Nabelschnur), können bei freier Atmung angefertigt werden, sind rasch akquirierbar und weisen ein hohes Signal – zu – Rausch – Verhältnis auf (Chung et al. 2000). Die T2 – HASTE – Sequenz ist schnell durchführbar und erlaubt eine gute Darstellung der fetalen Organe (Gehirn, Lunge, Herz, Leber, Nieren und Extremitäten) (Yamashita et al. 1997). Sie ist allerdings im Vergleich zur TRUFI – Sequenz empfindlicher für Feldinhomogenitäten (Stergiopoulos 2009). Die Anwendung der T1 – gewichteten Sequenzen ist dadurch limitiert, dass sie längere Relaxationszeiten aufweisen, was zu einem schlechteren Bildkontrast und entweder zu einer längeren Aufnahmezeit (TA) oder zu einem niedrigen Signal – zu – Rausch – Verhältnis führt (Glenn und Barkovich 2006). Die DWI – Sequenz wurde aufgrund mangelnder Ortsauflösung nicht für die MR – Fruchtwasservolumetrie angewendet (Lin und Chen 2015). In der Studie von Zaretsky et al. (2004) wurden für die MR – Fruchtwasservolumetrie 8 mm dicke T2 – gewichtete Sequenzen in der axialen Ebene (40 – 50 Slices) und zusätzlich zur Darstellung des gesamten Uterus 5 mm dicke bzw. 3 mm dicke Schichten jeweils in sagittaler und coronarer Ebene durchgeführt. Bei den TRUFI – Sequenzen in der aktuellen Studie waren für die gute räumliche Darstellung des Uterus bzw. des Fetus und eine Abgrenzung gegenüber dem Fruchtwasser zwei Ebenen ausreichend, wobei die Schichtdicke wie in der Vergleichsstudie von Zaretsky et al. (2004) 8 mm betrug. In der prospektiven Patientengruppe wurde die TRUFI - Sequenz ohne Intersection Gap durchgeführt, um dadurch die Genauigkeit der Messung zu erhöhen. In dieser Studie wurden die TRUFI – Sequenzen sowohl ohne (prospektiv) als auch mit 12 mm Intersection Gap (retrospektiv) mit weniger Schichten durchgeführt, als bei Zaretsky et al. (2004): 11 Schichten jeweils in sagittaler und coronarer Ebene in der retrospektiven Gruppe bzw.

31 Schichten in sagittaler Ebene und 21 Schichten in coronarer Ebene in der prospektiven Gruppe. Für die MR – Fruchtwassermarkierung wurde in der aktuellen Studie deutlich mehr Zeit benötigt als in der Vergleichstudie, wo die Auswertezeit nur 10 – 15 Minuten betrug. Der höhere Zeitaufwand der Markierung in der aktuellen Studie ist durch die aufwändige Aussparung der Nabelschnur aus der Analyse bedingt. Die MR – Fruchtwassermarkierung in nur einer Ebene hätte für die aktuelle Studie die Zeit für die Analyse des Fruchtwasservolumens von 60 Minuten auf 30 reduzieren können. Da zwischen den erhobenen Volumina in den beiden senkrecht zueinander orientierten Ebenen keine größeren Unterschiede erhoben wurden, ist künftig die Analyse in nur einer Ebene erforderlich. Die ermittelten geringen Standardabweichungen in der MR - tomografisch erfassten Fruchtwassermenge zwischen sagittaler und coronarer Orientierung gestatten die Schlussfolgerung, dass perspektivisch die Untersuchung und Messung in einer Ebene ausreichend ist. Die MRT - Messzeit kann somit etwas reduziert werden, was vorteilhaft für die Compliance bei den Schwangeren und günstig für die Arbeitsabläufe in der MRT ist.

Die Verwendung der fetalen MRT zur Fruchtwasserbestimmung anstelle des etablierten sonographischen Verfahrens zur Bestimmung der verschiedenen indirekten Parameter der Fruchtwassermenge, wie z. B. Amniotic Fluid Index, bringt zwar eine höhere Genauigkeit mit sich, weist jedoch einige methodenbedingte Nachteile der MRT gegenüber der Sonographie auf. Hierzu zählen grundsätzliche Einschränkungen bezüglich der Einsatzfähigkeit des MR – tomographischen Messverfahrens wie das Fehlen von Kontraindikationen für die Durchführung der MRT sowie eine für die Beantwortung der Fragestellung ausreichende Bildqualität. Diese Bedingungen können unter Umständen bei Patienten mit Metallimplantaten, stark adipösen Schwangeren und Frauen im ersten Trimenon entweder nicht oder nur eingeschränkt erfüllt werden. Einschränkend ist zudem der logistische Aufwand einer fetalen MRT - Untersuchung verbunden mit einem hohen Zeit- und Kostenaufwand für die Messungen, so dass diese Methode in der Routine zum alleinigen Zweck der Fruchtwassermengenbestimmung nicht empfohlen werden kann. Bei Abweichungen der sonografisch bestimmten Fruchtwassermenge kann die fetale MRT allerdings das Outcome der Schwangerschaft präzisieren insofern sie bei der Ursachenabklärung hilft wie z. B. bei Oligohydramnion oder Polyhydramnion (Sohn et al. 2007, Hamza et al. 2013). In diesem Zusammenhang wäre es interessant, in den neuen Studien zu erfassen, ob das MR - tomografisch diagnostizierte Fruchtwasservolumen einen prädiktiven Wert für den postnatalen Verlauf hat.

9 Schlussfolgerungen

Die im Rahmen dieser Studie durchgeführten Fruchtwasservolumenmessungen mittels MR - tomografischen und sonographischen Verfahrens in der prospektiven Patientengruppe dienten einer Feststellung der Korrelation zwischen den beiden Methoden. Bei der MR - basierten Fruchtwasserbestimmung in der prospektiven Gruppe konnte eine sehr gute Reproduzierbarkeit bei der Messung in beiden Ebenen erzielt werden. Es wurde eine gute Korrelation zwischen dem MR - tomografischen und dem sonographischen Verfahren der Fruchtwassermengenbestimmung nachgewiesen. Die MR – Fruchtwasservolumetrie zeigte zwar im Vergleich zur sonographischen AFI – Bestimmung eine methodenbedingt höhere Messgenauigkeit, war allerdings mit einem deutlich höheren Zeitaufwand verbunden. Aus diesem Grund kann diese Methode nicht in der Routine für die alleinige Fruchtwassermengenbestimmung empfohlen werden. Es lässt sich ein Vorteil der MR – Fruchtwasservolumetrie beim Oligo- bzw. Polyhydramnion vermuten, insofern sie bei der Ursachenabklärung helfen und somit das Outcome bzw. die Prognoseabschätzung des Schwangerschaftsausganges präzisieren könnte. Hierfür sind weitere intensivierte Studien mit größeren Populationen notwendig.

Dank der Möglichkeit der MRT, nicht nur strukturelle, sondern auch funktionelle Parameter der Organe zu beurteilen, wurde in der aktuellen Studie untersucht, inwieweit die Diffusionsparameter der fetalen Niere als Ausdruck der Glomeruladichte mit der MR - tomografisch gemessenen Fruchtwassermenge, dem fetalen Nierenvolumen und dem Gestationsalter korrelieren. Zwischen der MR – tomographisch gemessenen Fruchtwassermenge und den Diffusionswerten der fetalen Nieren konnte keine Beziehung nachgewiesen werden. Sowohl das fetale Nierenvolumen als auch die Nierenparenchymdicke nahmen mit dem steigenden Gestationsalter zu. Die Diffusivität im Nierenparenchym korrelierte negativ mit dem Nierenvolumen. Dabei wiesen Feten mit Nierenpathologie eine höhere Diffusivität auf. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die MRT dazu eingesetzt werden könnte, bei Feten mit CAKUT eine Beziehung zwischen Nierendiffusionsparametern, Nierenvolumen, Reifealter und Fruchtwassermenge herzustellen. Die MR - tomografisch ermittelte Nierendiffusivität könnte ein Reifungsmarker sein, der gestationsalterabhängig 'gesunde' von 'kranken' Nieren unterscheiden lässt. Aus diesem Grund wäre die Durchführung einer fetalen MRT im Rahmen einer Zusatzuntersuchung bei Feten mit Nierenpathologien sinnvoll. Die Rolle der MR – Fruchtwasservolumetrie bei den Feten ohne CAKUT wurde in der aktuellen Studie nicht erforscht. Es sind weitere Untersuchungen nötig, um sowohl den Einfluss der MR –

Fruchtwasservolumetrie bei nierengesunden Feten zu untersuchen als auch den Zusammenhang zwischen fetaler Nierendiffusivität und Nierenfunktion zu sichern und prognostisch nutzbar zu machen.

10 Literaturverzeichnis

- Abdelazim IA, Belal MM. 2013. The role of magnetic resonance imaging in refining the diagnosis of suspected fetal renal anomalies. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 14(1):6-10.
- Araujo Júnior E, Martins WP, Pares DB, Pires CR, Filho SM. 2014. Reference range for amniotic fluid index measurements in a Brazilian population. *J Perinat Med*, 42(4):535-539.
- Bahado-Singh RO, Goncalves LF. 2013. Techniques, terminology, and indications for MRI in pregnancy. *Semin Perinatol*, 37(5):334-339.
- Balassy C, Kasprian G, Brugger PC, Csapo B, Weber M, Hörmann M, Bankier A, Bammer R, Herold CJ, Prayer D. Diffusion-weighted MR imaging of the normal fetal lung. *Eur Radiol*, 18(4):700-6.
- Baldoli C, Righini A, Parazzini C, Scotti G, Triulzi F. 2002. Demonstration of acute ischemic lesions in the fetal brain by diffusion magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 52(2):243-246.
- Battal B, Akgün V, Kocaoğlu M. 2012. Diffusion-weighted MRI beyond the central nervous system in children. *Diagn Interv Radiol*, 18(3):288-297.
- Beall MH, van den Wijngaard JPHM, van Gemert MJC, Ross MG. 2007. Regulation of amniotic fluid volume. *Placenta*, 28(8-9):824-832.
- Berger-Kulemann V, Berger R, Mlczoch E, Sternal D, Mailath-Pokorny M, Hachemian N, Prayer D, Weber M, Salzer-Muhar U. 2015. The effects of hemodynamic alterations on lung volumes in fetuses with tetralogy of Fallot: An MRI Study. *Pediatr Cardiol*.
- Brace RA. 1997. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol*, 40(2):280-289.
- Brace RA, Wolf EJ. 1989. Normal amniotic fluid volume changes throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 161(2):382-388.

Brown DL, Polger M, Clark PK, Bromley BS, Doubilet PM. 1994. Very echogenic amniotic fluid: ultrasonography-amniocentesis correlation. *J Ultrasound Med*, 13(2):95-97.

Buckley BT, Wainwright A, Meagher T, Briley D. 2003. Audit of a policy of magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging as first-line neuroimaging for in-patients with clinically suspected acute stroke. *Clin Radiol*, 58(3):234-237.

Caire JT, Ramus RM, Magee KP, Fullington BK, Ewalt DH, Twickler DM. 2003. MRI of fetal genitourinary anomalies. *AJR Am J Roentgenol*, 181(5):1381-1385.

Carbone SF, Gaggioli E, Ricci V, Mazzei F, Mazzei MA, Volterrani L. 2007. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of renal function: a preliminary study. *Radiol Med*, 112(8):1201-1210.

Cassart M, Massez A, Metens T, Rypens F, Lambot MA, Hall M, Avni FE. 2004. Complementary role of MRI after sonography in assessing bilateral urinary tract anomalies in the fetus. *AJR Am J Roentgenol*, 182(3):689-695.

Cecchelli C, Güllmar DD, Fiedler A, John DU, Schlembach D, Schleussner PDE, Stenzel M, Mentzel HJ. 2015. Correlation between DWI of fetal kidneys and lungs with lung to liver signal intensity ratio (LLSIR) and fetal lung volume [Vortrag]. In: ECR 2015. Wien: Scientific Exhibit.

Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. 1984. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 150(3):245-249.

Charles D, Jacoby HE. 1966. Preliminary data on the use of sodium aminohippurate to determine amniotic fluid volumes. *Am J Obstet Gynecol*, 95(2):266-269.

Chaumoitre K, Colavolpe N, Shojai R, Sarran A, D' Ercole C, Panuel M. 2007. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient (ADC) determination in normal and pathological fetal kidneys. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29(1):22-31.

Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, Harman CR, Lange IR. 1984. Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 150(3):245-249.

Chen M, Chen CP. 2004. Invasive fetal therapy, global status and local development. *Taiwanese J Obstet Gynecol*, 439:185-192.

Chhabra S, Dargan R, Bawaskar R. 2007. Oligohydramnios: a potential marker for serious obstetric complications. *J Obstet Gynaecol*, 27(7):680-683.

Chitty LS, Altman DG. 2003. Charts of fetal size: kidney and renal pelvis measurements. *Prenat Diagn*, 23(11):891-897.

Chung HW, Chen CY, Zimmerman RA, Lee KW, Lee CC, Chin SC. 2000. T2-Weighted fast MR imaging with true FISP versus HASTE: comparative efficacy in the evaluation of normal fetal brain maturation. *AJR Am J Roentgenol*, 175(5):1375-80.

Colagrande S, Belli G, Politi LS, Mannelli L, Pasquinelli F, Villari N. 2008. The influence of diffusion- and relaxation-related factors on signal intensity: an introductory guide to magnetic resonance diffusion-weighted imaging studies. *J Comput Assist Tomogr*, 32(3):463-474.

Coolen J, Kabayashi K, Wong K, Mayes DC, Bott N, Demianczuk N. 2010. Influence of oligohydramnios on preterm premature rupture of the membranes at 30 to 36 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol Can*, 32(11):1030-1034.

Damodaram MS, Story L, Eixarch E, Patkee P, Patel A, Kumar S, Rutherford M. 2012. Foetal volumetry using magnetic resonance imaging in intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev*, 88 Suppl 1:S35-40.

Desai P. 2007. Recent trends in Obstetrics and Gynecology. New Delhi: BI-Publications Pvt. Ltd.

Deutinger J, Bartl W, Pfersmann C, Neumark J, Bernaschek G. 1987. Fetal kidney volume and urine production in cases of fetal growth retardation. *J Perinat Med*, 15(3):307-315.

Duncan KR. 2001. Fetal and placental volumetric and functional analysis using echo-planar imaging. *Top Magn Reson Imaging*, 12(1):52-66.

Ebrahimi B, Textor SC, Lerman LO. 2014. Renal relevant radiology: renal functional magnetic resonance imaging. *Clin J Am Soc Nephrol*, 9(2):395-405.

Fan WJ, Ren T, Li Q, Zuo PL, Long MM, Mo CB, Chen LH, Huang LX, Shen W. 2015. Assessment of renal allograft function early after transplantation with isotropic resolution diffusion tensor imaging. *Eur Radiol*.

Flack NJ, Doré C, Southwell D, Kourtis P, Sepulveda W, Fisk NM. 1994. The influence of operator transducer pressure on ultrasonographic measurements of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol*, 171(1):218-222.

Gabbe SG, Niebyl J, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ERM, Driscoll DA, Berghella V, Grobman WA. 2016. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Seventh edition. Philadelphia: Elsevier.

Gandy SJ, Armoogum K, Nicholas RS, McLeay TB, Houston JG. 2007. A clinical MRI investigation of the relationship between kidney volume measurements and renal function in patients with renovascular disease. *Br J Radiol*, 80(949):12-20.

Gerards FA, Twisk JW, Bakker M, Barkhof F, van Vugt JM. 2007. Fetal lung volume: three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 29(5):533-536.

Gholipour A, Estroff JA, Barnewolt CE, Connolly SA, Warfield SK. 2011. Fetal brain volumetry through MRI volumetric reconstruction and segmentation, *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 6(3):329–339.

Glenn OA, Barkovich AJ. 2006. Magnetic resonance imaging of the fetal brain and spine: an increasingly important tool in prenatal diagnosis, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, 27(8):1604-11.

- Gómez Huertas M, Culiañez Casas M, Molina García FS, Carrillo Badillo MP, Pastor Pons E. 2016. Complementary role of magnetic resonance imaging in the study of the fetal urinary system. *Radiologia*, 58(2):101-110.
- Goyal A, Sharma R, Bhalla AS, Gamanagatti S, Seth A. 2012. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction. *Indian J Radiol Imaging*, 22(3):155-159.
- Hagelstein C, Weidner M, Kilian AK, Debus A, Walleyo A, Schoenberg SO, Schaible T, Kehl S, Büsing KA, Neff KW. 2014. Repetitive MR measurements of lung volume in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: individual development of pulmonary hypoplasia during pregnancy and calculation of weekly lung growth rates. *Eur Radiol*, 24(2):312-319.
- Hebbar S, Rai L, Adiga P, Guruvare S. 2015. Reference ranges of amniotic fluid index in late third trimester of pregnancy: what should the optimal interval between two ultrasound examinations be?. *J Pregnancy*, 2015:319204.
- Hinh ND, Ladinsky JL. 2005. Amniotic fluid index measurements in normal pregnancy after 28 gestational weeks. *Int J Gynaecol Obstet*, 91(2):132-136.
- Hörmann M, Brugger PC, Balassy C, Witzani L, Prayer D. 2006. Fetal MRI of the urinary system. *Eur J Radiol*, 57(2):303-11.
- Horsager R, Nathan L, Leveno KJ. 1994. Correlation of measured amniotic fluid volume and sonographic predictions of oligohydramnios. *Obstet Gynecol*, 83(6):955-958.
- Javor D, Nasel C, Schweim T, Dekan S, Chalubinski K, Prayer D. 2013. In vivo assessment of putative functional placental tissue volume in placental intrauterine growth restriction (IUGR) in human fetuses using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Placenta*, 34(8):676-680.
- Jones RA, Grattan-Smith JD. 2003. Age dependence of the renal apparent diffusion coefficient in children. *Pediatr Radiol*, 33(12):850-854.

Kasprian G, Balassy C, Brugger PC, Prayer D. 2006. MRI of normal and pathological fetal lung development. *Eur J Radiol*, 57(2):261-270.

Kehl S, Kalk AL, Eckert S, Schaible T, Sütterlin M, Neff W, Siemer J. 2011. Assessment of lung volume by 3-dimensional sonography and magnetic resonance imaging in fetuses with congenital diaphragmatic hernias. *J Ultrasound Med*, 30(11):1539-1545.

Kreiser D, el-Sayed YY, Sorem KA, Chitkara U, Holbrook RH Jr, Druzin ML. 2001. Decreased amniotic fluid index in low-risk pregnancy. *J Reprod Med*, 46(8):743-746.

Kubik-Huch RA, Wildermuth S, Cettuzzi L, Rake A, Seifert B, Chaoui R, Marincek B. 2001. Fetus and uteroplacental unit: fast MR imaging with three-dimensional reconstruction and volumetry--feasibility study. *Radiology*, 219(2):567-573.

Lee W, Krisko A, Shetty A, Yeo L, Hassan SS, Gotsch F, Mody S, Gonçalves LF, Romero R. 2009. Non-invasive fetal lung assessment using diffusion-weighted imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34(6):673-677.

Lin WC, Chen JH. 2015. Pitfalls and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of urinary bladder cancer. *Transl Oncol*, 8(3):217-30.

Lin F, Li Z, Gan Y, Sun L, Fang D, Xiang K, Liu L. 2014. Relationship between renal apparent diffusion coefficient values and glomerular filtration rate in infants with congenital hydronephrosis. *Biosci Trends*, 8(5):274-279.

Lollert A, Funk J, Tietze N, Turial S, Laudemann K, Düber C, Staatz G. 2015. Morphologic assessment of thoracic deformities for the preoperative evaluation of pectus excavatum by magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 25(3):785-91.

Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Morrison JC. 2007. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol Surv*, 62(12):795-802.

Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Magann MI, Morrison JC. 2007. The evidence for abandoning the amniotic fluid index in favor of the single deepest pocket. *Am J Perinatol*, 24(9):549-55.

Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, Busch FW, Mecacci F, Morrison JC. 2004. How well do the amniotic fluid index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios?. *Am J Obstet Gynecol*, 190(1):164-9.

Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. 2000. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 182(6):1581-1588.

Magann EF, Chauhan SP, Whitworth NS, Isler C, Wiggs C, Morrison JC. 2001. Subjective versus objective evaluation of amniotic fluid volume of pregnancies of less than 24 weeks' gestation: how can we be accurate?. *J Ultrasound Med*, 20(3):191-195.

Magann EF, Whitworth NS, Files JC, Terrone DA, Chauhan SP, Morrison JC. 2002. Dye-dilution techniques using aminohippurate sodium: do they accurately reflect amniotic fluid volume?. *J Matern Fetal Neonatal*, 11(3):167-70.

Magann EF, Nolan TE, Hess LW, Martin RW, Whitworth NS, Morrison JC. 1992. Measurement of amniotic fluid volume: accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol*, 167(6):1533-7.

Magann EF, Chauhan SP, Kinsella MJ, McNamara MF, Whitworth NS, Morrison JC. 1999. Antenatal testing among 1001 patients at high risk: the role of ultrasonographic estimate of amniotic fluid volume. *Am J Obstet Gynecol*, 180(6 Pt 1):1330-1336.

Magann EF, Chauhan SP, Barrilleaux PS, Whitworth NS, Martin JN. 2000. Amniotic fluid index and single deepest pocket: weak indicators of abnormal amniotic volumes. *Obstet Gynecol*, 96(5 Pt 1):737-740.

Magann EF, Ounpraseuth S, Chauhan SP, Ranganathan AS, Dajani NK, Bergstrom J, Morrison JC. 2015. Correlation of ultrasound estimated with dye-determined or directly measured amniotic fluid volume revisited. *Gynecol Obstet Invest*, 79(1):46-49.

Manning FA, Harman CR, Morrison I, Menticoglou SM, Lange IR, Johnson JM. 1990. Fetal assessment based on fetal biophysical profile scoring. IV. An analysis of perinatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol*, 162(3):703-709.

Manganaro L, Francioso A, Savelli S, Tomei A, Fierro F, Di Maurizio M, Coratella F, Perrone A, Ballesio L, Giancotti A, Porfiri L, Marini M. 2009. Fetal MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of renal development: preliminary experience in normal kidneys. *Radiol Med*, 114(3):403-413.

Meersschaert J, Cannie M, De Keyzer F, Neirynck V, Dymarkowski S, Bogaert G. 2007. Fetal MRI demonstrates similar volume evolution but different shapes in the right and left kidneys during gestation. *J Pediatr Urol*, 3(1):64

Michielsen K, Meersschaert J, De Keyzer F, Cannie M, Deprest J, Claus F. 2010. MR volumetry of the normal fetal kidney: reference values. *Prenat Diagn*, 30(11):1044-1048.

Moore TR. 2011. The role of amniotic fluid assessment in evaluating fetal well-being. *Clin Perinatol*, 38(1):33-46, v.

Moore TR. 1990. Superiority of the four-quadrant sum over the single-deepest-pocket technique in ultrasonographic identification of abnormal amniotic fluid volumes. *Am J Obstet Gynecol*, 163(3):762-7.

Moore TR, Cayle JE. 1990. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 162(5):1168-1173.

- Moore RJ, Strachan B, Tyler DJ, Baker PN, Gowland PA. 2001. In vivo diffusion measurements as an indication of fetal lung maturation using echo planar imaging at 0.5T. *Magn Reson Med*, 45(2):247-253
- Müller MF, Prasad PV, Bimmler D, Kaiser A, Edelman RR. 1994. The role of amniotic fluid assessment in evaluating fetal well-being. *Radiology*, 193(3):711-5.
- Mundt LA, Shanahan K. 2010. *Graff's textbook of routine urinalysis and body fluids*. Second edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Nam K, Kwak D, Kim Y, Park Y, Kwon J. 2009. Prediction of postnatal renal function from fetal renal volume measured by 3D ultrasonography in hydronephrosis fetus near term - a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol*, 34(1):163-164.
- Orasanu E, Melbourne A, Cardoso MJ, Modat M, Taylor AM, Thayyil S, Ourselin S. 2014. Brain volume estimation from post-mortem newborn and fetal MRI. *Neuroimage Clin*, 6:438-444.
- Ott WJ. 2005. Reevaluation of the relationship between amniotic fluid volume and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 192(6):1803-1809.
- Padubidri V, Anand E. 2006. *Textbook of Obstetrics*. New Delhi: BI Publications Pvt. Ltd.
- Phelan JP, Ahn MO, Smith CV, Rutherford SE, Anderson E. 1987. Amniotic fluid index measurements during pregnancy. *J Reprod Med*, 32(8):601-604.
- Pier DB, Levine D, Kataoka ML, Estroff JA, Werdich XQ, Ware J, Beeghly M, Poussaint TY, Duplessis A, Li Y, Feldman HA. 2011. Magnetic resonance volumetric assessments of brains in fetuses with ventriculomegaly correlated to outcomes. *J Ultrasound Med*, 30(5):595-603
- Platt LD, Santulli T Jr, Carlson DE, Greene N, Walla CA. 1998. Three-dimensional ultrasonography in obstetrics and gynecology: preliminary experience. *Am J Obstet Gynecol*, 178(6):1199-1206.

Poutamo J, Vanninen R, Partanen K, Kirkinen P. 2000. Diagnosing fetal urinary tract abnormalities: benefits of MRI compared to ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(1):65-71

Practice ACOO. 2004. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 104(3):647-651.

Prayer D, Brugger PC. 2005. Pränatale Magnetresonanztomographie. *Speculum*, 23(2):12-19.

Preboth M. 2000. ACOG guidelines on antepartum fetal surveillance. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Am Fam Physician*, 62(5):1184, 1187-1188.

Roberts TP, Schwartz ES. 2007. Principles and implementation of diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. *Pediatr Radiol*, 37(8):739-748.

Rubesova E. 2016. Why do we need more data on MR volumetric measurements of the fetal lung?. *Pediatr Radiol*, 46(2):167-71.

Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, Jacobs N. 1987. The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume: an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. *Obstet Gynecol*, 70(3 Pt 1):353-356.

Saint-Faust M, Boubred F, Simeoni U. 2014. Renal development and neonatal adaptation. *Am J Perinatol*, 31(9):773-780.

Sandlin AT, Ounpraseuth ST, Spencer HJ, Sick CL, Lang PM, Magann EF. 2014. Amniotic fluid volume in normal singleton pregnancies: modeling with quantile regression. *Arch Gynecol Obstet*, 289(5):967-72.

Savelli S, Di Maurizio M, Perrone A, Tesei J, Francioso A, Angeletti M, La Barbera L, Ballesio L, de Felice C, Porfiri LM, Manganaro L. 2007. MRI with diffusion-weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) assessment in the evaluation of normal and abnormal fetal kidneys: preliminary experience. *Prenat Diagn*, 27(12):1104-1111.

Schreiber WG, Schmitt M, Kalden P, Horstick G, Gumbrich T, Petersen S, Mohrs O, Kreitner KF, Voigtländer T, Thelen M. 2001. Perfusion MR imaging of the heart with TrueFISP. *Rofo*, 173(3):205-10.

Sgro M, Shah V, Barozzino T, Ibach K, Allen L, Chitayat D. 2005. False diagnosis of renal agenesis on fetal MRI. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25(2):197-200.

Signore C, Freeman RK, Spong CY. 2009. Antenatal testing-a reevaluation: executive summary of a Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol*, 113(3):687-701.

Sivrioglu AK, Mehmet A, Kara K, Deveer M. 2013. Diffusion-weighted MRI in assessment of renal dysfunction. *Indian J Radiol Imaging*, 23(2):186.

Smith FW, Adam AH, Phillips WD. 1983. NMR imaging in pregnancy. *Lancet*, 1(8314-5):61-62.

Sohn C, Holzgreve W. 2012. *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Dritte Aufl. Stuttgart/New York: Thieme-Verlag.

Sohn YS, Kim MJ, Kim YH, Park YW. 2007. The usefulness of fetal MRI for prenatal diagnosis. *Yonsei Med J*, 31; 48(4): 671–677.

Spaggiari E, Stirnemann JJ, Heidet L, Dreux S, Ville Y, Oury JF, Delezoide AL, Muller F. 2013. Outcome following prenatal diagnosis of severe bilateral renal hypoplasia. *Prenat Diagn*, 33(12):1167-1172.

Stark AM, Schwartz F, Mehdorn M, Nabavi A. 2014. Neuroendoscopy and high-field intraoperative MRI: first experience. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosur*, 75(5):371-5.

Stergiopoulos S. 2009. *Advanced signal processing: theory and implementation for sonar, radar, and non-invasive medical diagnostic systems*. Second edition. Boca Raton/London/New York:

CRC Press Taylor and Francis Group.

Taal HR, van den Hil LC, Hofman A, van der Heijden AJ, Jaddoe VW. 2012. Genetic variants associated with adult blood pressure and kidney function do not affect fetal kidney volume. The Generation R Study. *Early Hum Dev*, 88(9):711-6.

Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. 2005. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*, 235(3):911-917.

Uotila J, Dastidar P, Heinonen T, Ryymin P, Punnonen R, Laasonen E. 2000. Magnetic resonance imaging compared to ultrasonography in fetal weight and volume estimation in diabetic and normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 79(4):255-259.

van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, de Jong TP, Westers P, Visser GH, Pistorius LR. 2012. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 40(6):659-664.

Verburg BO, Geelhoed JJ, Steegers EA, Hofman A, Moll HA, Witteman JC, Jaddoe VW. 2007. Fetal kidney volume and its association with growth and blood flow in fetal life: The Generation R Study. *Kidney Int*, 72(6):754-761.

von Fournier D. 2007. *Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch für Studium und Praxis*. Stuttgart, New York: Schattauer-Verlag.

Wang HY, Wang J, Tang YH, Ye HY, Ma L. 2015. Coronal diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the kidney: agreement with axial diffusion-weighted magnetic imaging in terms of apparent diffusion coefficient values. *Chin Med J (Engl)*, 128(4):499-503.

Weidner M, Hagelstein C, Debus A, Walleyo A, Weiss C, Schoenberg SO, Schaible T, Büsing KA, Kehl S, Neff KW. 2014. MRI-based ratio of fetal lung volume to fetal body volume as a new prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *AJR Am J Roentgenol*, 202(6):1330-1336.

Witzani L, Brugger PC, Hörmann M, Kasprian G, Csapone-Balassy C, Prayer D. 2006. Normal renal development investigated with fetal MRI. *Eur J Radiol*, 57(2):294-302.

Xu Y, Wang X, Jiang X. 2007. Relationship between the renal apparent diffusion coefficient and glomerular filtration rate: preliminary experience. *J Magn Reson Imaging*, 26(3):678-681.

Yamashita Y, Namimoto T, Abe Y, Takahashi M, Iwamasa J, Miyazaki K, Okamura H. 1997. MR imaging of the fetus by a HASTE sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 168(2):513-9.

Yoshizaki CT, Francisco RP, de Pinho JC, Ruano R, Zugaib M. 2013. Renal volumes measured by 3-dimensional sonography in healthy fetuses from 20 to 40 weeks. *J Ultrasound Med*, 32(3):421-427.

Yu C, Chang C, Chang F, Ko H, Chen H. 2000. Fetal renal volume in normal gestation: a three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Med Biol*, 26(8):1253-1256.

Zaretsky MV, McIntire DD, Reichel TF, Twickler DM. 2004. Correlation of measured amniotic fluid volume to sonographic and magnetic resonance predictions. *Am J Obstet Gynecol*, 191(6):2148-2153.

Zhang JL, Sigmund EE, Chandarana H, Rusinek H, Chen Q, Vivier PH, Taouli B, Lee VS. 2010. Variability of renal apparent diffusion coefficients: limitations of the monoexponential model for diffusion quantification. *Radiology*, 254(3):783-92.

11 Anhang

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1 Mittleres AFV während der Schwangerschaft
- Abb. 2 Positionierung des Ultraschallkopfes
- Abb. 3 Aufteilung des Uterus in vier Quadranten
- Abb. 4 Zwei x Eins – cm Pocket
- Abb. 5 Mögliche Verteilung des Fruchtwasservolumens (a) und Auswahl des SDP (b)
- Abb. 6 Vergleich der Veränderungen der AFI, SDP und 2 - DP während der normalen Schwangerschaft
- Abb. 7 Messungen der gesunden fetalen Nieren (34 SSW): a) Erfassung in der axialen Ebene, b) Erfassung in sagittaler Ebene bei einer der beiden Nieren, c) Parenchyndicke a.p., d) NBKS a. p.
- Abb. 8 DWI - Sequenzen: a) $b = 0 \text{ s/mm}^2$, b) $b = 700 \text{ s/mm}^2$, c) ROI – Platzierung und ADC – Ausmessung bei $b = 0, 700 \text{ s/mm}^2$
- Abb. 9 Vor (a, c) und nach (b, d) Fruchtwassermarkierung (Türkis) in einem MR – Datensatz und einer Schicht
- Abb. 10 Punktwolkendiagramm der Korrelation der mittels Sonographie (AFI) und MR - Tomographie (FrWMw) gemessenen Fruchtwassermenge
- Abb. 11 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen Schwangerschaftswoche und gemessener Fruchtwassermenge in der prospektiven Patientengruppe: a) AFI, b) MR - tomographisches Fruchtwasservolumen
- Abb. 12 Bland – Altman - Plot der MR - Fruchtwasservolumenmessungen jeweils in coronarer und sagittaler Ebene in der Gesamtgruppe
- Abb. 13 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen Schwangerschaftswoche und MR - tomographisch bestimmten Fruchtwasservolumen in der Gesamtgruppe
- Abb. 14 DWI – Sequenzen bei Feten mit CAKUT: a, e) T2 – HASTE - Sequenz, b, f) $b = 0 \text{ s/mm}^2$, c, g) $b = 700 \text{ s/mm}^2$, d, f) ROI – Platzierung und ADC – Ausmessung bei $b = 0, 700 \text{ s/mm}^2$
- Abb. 15 Punktwolkendiagramm der Korrelation von MR - tomografisch gemessener Fruchtwassermenge (FrWMw) und dem Diffusionskoeffizienten ADC bei den Feten mit CAKUT: a) $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$, b) $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$

- Abb. 16 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen mittels sonographischen Verfahrens gemessener Fruchtwassermenge (AFI) und Nierendiffusionswerten bei den Feten mit CAKUT: a) $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$, b) $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$
- Abb. 17 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen der Schwangerschaftswoche und den gemessenen Nierendiffusionsparametern in der Gesamtgruppe: a) $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$, b) $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$
- Abb. 18 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen der Schwangerschaftswoche und des gemessenen Nierenvolumens in der Gesamtgruppe
- Abb. 19 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen dem MR - tomographisch gemessenen Nierenvolumen und a) MR - tomographisch gemessener Fruchtwassermenge bei den Feten mit CAKUT, b) AFI bei den Feten mit CAKUT
- Abb. 20 Punktwolkendiagramm der Korrelation zwischen der MR - tomographisch gemessener Nierenparenchyndicke und a) Schwangerschaftswoche, b) Nierenvolumen in der Gesamtgruppe

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ursachen von Oligo- und Polyhydramnion
Tabelle 2	Übersicht der Referenzwerte bei sonographischer Fruchtwasserbestimmung mittels Two - diameter pocket (2 - DP), 2 x 1cm Pocket, Single Deepest Pocket (SDP) und Amniotic Fluid Index (AFI)
Tabelle 3	Übersicht der Probandinnen
Tabelle 4	Indikationen zur fetalen MRT
Tabelle 5	Amniotic Fluid Index (cm) in der prospektiven Gruppe
Tabelle 6	Fruchtwasservolumen (ml) in 2 Ebenen in der prospektiven Gruppe
Tabelle 7	MR - tomografisch erfasstes Fruchtwasservolumen (ml) in der Gesamtgruppe
Tabelle 8	MR - tomografisch gemessenes Nierenvolumen (ml) in der Gesamtgruppe
Tabelle 9	MR - tomografisch gemessene Nierendiffusionswerte in der Gesamtgruppe
Tabelle 10	Übersicht der MR - Befunde: renale Pathologien und MR - tomografische Einschätzung des Oligohydramnion
Tabelle 11	Diffusionswerte $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ und $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ in der Gesamtgruppe jeweils bei nierengesunden Feten und Feten mit CAKUT
Tabelle 12	Pearson - Korrelation zwischen MR - tomografisch gemessenem Nierenvolumen und fetalen Nierendiffusionswerten in der Gesamtgruppe
Tabelle 13	Korrelation nach Pearson von MR – tomographisch erfaßtem Fruchtwasservolumen (FrWMw) und Nieren - Diffusivität (ADC) bei den Feten mit CAKUT bei verschiedenen b - Werten: $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ und $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$
Tabelle 14	Korrelation nach Pearson von sonographischem Fruchtwasserindex (AFI) und Nieren - Diffusivität (ADC) bei den Feten mit CAKUT bei verschiedenen b - Werten: $b = 700 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$ und $b = 800 \text{ s/mm}^2 \text{ ADC}$
Tabelle 15	MR - tomografisch gemessene Nierenparenchyndicke und die Weite des NBKS in der Gesamtgruppe
Tabelle 16	Übersicht der einfaktoriellen, bzw. zweifaktoriellen Varianzanalyse der verschiedenen Parameter auf das MR - Fruchtwasservolumen und auf die Nierendiffusionswerte in der Gesamtgruppe

Danksagung

Allen, die mich bei der Anfertigung dieser Dissertation unterstützt haben, möchte ich meinen herzlichen Dank aussprechen.

Ganz besonders danke ich Herrn Prof. Dr. med. habil. Hans-Joachim Mentzel für die Möglichkeit, eine Dissertation in der Sektion Kinderradiologie am Universitätsklinikum Jena anzufertigen. Ich bedanke mich für eine interessante Aufgabenstellung, exzellente Betreuung und großartige Unterstützung in den ganzen Jahren.

Ebenfalls danken möchte ich Herrn Dr.-Ing. Daniel Güllmar (Medical Physics Group, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinik Jena), der mir bei der Technik der MR – Fruchtwasservolumetrie und diffusionsgewichteten Bildgebung gute Ratschläge gegeben hat und mich umfangreich bei der Auswertung der Ergebnisse unterstützt hat.

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dietmar Schlembach und Frau Dr. med. Anja Fiedler (Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Zentrum für Geburtshilfe und Pränataldiagnostik, Universitätsklinik Jena) für die Hilfe mit Erhebung der sonographischen Messungen und freundliche Unterstützung im Rahmen der Arbeit. Herrn Prof. Dr. med. Uwe Schneider danke ich in besonderem Maße für die Hilfe bei der Finalisierung der Arbeit und Wertung der Ergebnisse.

Ganz besonders möchte ich Frau Dr.-Ing., M.Sc. Epidemiology Heike Hoyer aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation der Universitätsklinik Jena für die engagierte Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern der Sektion Kinderradiologie im Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, insbesondere bei Herrn Dr. med. Martin Stenzel, Frau Dr. med. Hanne Kirsch und Herrn Dr. med. Richard Wizemann für die organisatorische Betreuung der Studie und eine gute Zusammenarbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich die in der Danksagung erwähnten Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

.....

Ort, Datum

.....

Unterschrift des Verfassers